

**Tierexperimentelle Infektionen
mit Hefen der Gattung Pityrosporum**

Ulrike Schwab

1482

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco

Tierexperimentelle Infektionen
mit Hefen
der Gattung *Pityrosporum*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ulrike Schwab
aus
München
1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1982



Druck: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München
Einband: Buchbinderei Robert Ketterer, München

Inhalt:

	Seite
1.0.0 Klinische Bedeutung der Hefen der Gattung Pityrosporum	1
1.1.0 Pityrosporum orbiculare als Erreger der Pityriasis versicolor	1
1.2.0 Pityrosporum ovale bei Kopfschuppen und Follikulitis	6
1.3.0 Pityrosporum pachydermatis als tier-pathogene Hefe	8
1.4.0 "Mischinfektionen" von Pityrosporum orbiculare und Pityrosporum ovale beim Menschen - Möglichkeit der Identität	9
2.0.0 Zielsetzung der eigenen Untersuchungen	12
3.0.0 Material und Methoden	13
3.1.0 Mykologische Methoden	13
3.1.1 Mikroskopische Methoden	13
3.1.2 Kulturelle Methoden	14
3.2.0 Pilzpräparation	16
3.3.0 Auswahl und Vorbereitung der Tiere	18
3.4.0 Infektionsmodus	20
3.5.0 Methoden zur Schwächung des Immunsystems	20
3.6.0 Kontrollen	21
3.6.1 Klinische Kontrollen	21
3.6.2 Mykologische Kontrollen	21
3.6.3 Histologische Kontrollen	22

	Seite
4.0.0 Durchführung der Versuche	23
4.1.0 Erster Versuch	23
4.1.1 Versuchsziel	23
4.1.2 Versuchsaufbau	23
4.2.0 Zweiter Versuch	25
4.2.1 Versuchsziel	25
4.2.2 Versuchsaufbau	25
4.3.0 Dritter Versuch	26
4.3.1 Versuchsziel	26
4.3.2 Versuchsaufbau	27
4.4.0 Vierter Versuch	28
4.4.1 Versuchsziel	28
4.4.2 Versuchsaufbau	28
4.5.0 Fünfter Versuch	31
4.5.1 Versuchsziel	31
4.5.2 Versuchsaufbau	31
5.0.0 Ergebnisse	34
5.1.0 Erster Versuch	34
5.2.0 Zweiter Versuch	42
5.3.0 Dritter Versuch	44
5.4.0 Vierter Versuch	48
5.5.0 Fünfter Versuch	50
6.0.0 Diskussion	54
6.1.0 Einfluß des Trägermediums	54
6.2.0 Einfluß des Infektionsmodus	59
6.3.0 Infektionskonditionierung beim Tier	61
6.3.1 Zur Problematik des Tiermodells	61
6.3.2 Modelle zur Schwächung des Immunsystems	62

	Seite
6.4.0 Zum Problem der Identität von <i>Pityrosporum orbiculare</i> und <i>Pityrosporum ovale</i>	65
6.5.0 Problematik der Erstellung eines Therapie-modells	66
7.0.0 Zusammenfassung	68
8.0.0 Literaturverzeichnis	70

1.0.0 Klinische Bedeutung der Hefen der Gattung
Pityrosporum

1.1.0 Pityrosporum orbiculare als Erreger der
Pityriasis versicolor

Von den drei Arten der Gattung Pityrosporum, die zur Gruppe der imperfekten Hefen gehört, ist die für die Klinik sicherlich interessanteste Pityrosporum orbiculare. Obwohl noch immer nicht die Diskussion um die Frage ganz verstummt ist, ob man in Pityrosporum orbiculare den Erreger der Pityriasis versicolor oder nur einen zufällig auf der Haut vorkommenden Saprophyten sehen müsse, kann man heute davon ausgehen, daß beide Verhaltensweisen des Pilzes möglich sind, abhängig von verschiedenen äußeren Faktoren. So beschreiben Wolff und Plewig (1976) Pityrosporum orbiculare als auf gesunder Hautoberfläche und in Haar- und Talgdrüsenfollikeln vorkommenden Saprophyten. Roberts (1969) fand bei einer gesunden Durchschnittsbevölkerung in bis zu 92% der Untersuchten Pityrosporum orbiculare (meist gemeinsam mit Pityrosporum ovale). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Noble und Sommerville (1974). Die zumindest fakultative Pathogenität eines so häufig saprophytär anzutreffenden Pilzes nachzuweisen gestaltet sich zwangsläufig schwierig. Man kann diesen Beweis als erbracht betrachten, seit es Burké (1961) gelang, mit aus Pityriasis versicolor-Läsionen entnommenem Pilzmaterial bei einem abwehrgeschwächten Patienten experimentell Pityriasis versicolor zu erzeugen - und später aus den so erzeugten Läsionen Pityrosporum orbiculare in Hefe- und in Hyphenform wieder zu isolieren. Damit waren nun auch das dritte und vierte Koch'sche Postulat

erfüllt, nachdem die Gültigkeit der ersten beiden - regelmäßiger Nachweis des Erregers in den Läsionen und Erscheinungsfreiheit bei Abwesenheit des diskutierten Erregers - schon länger anerkannt waren (Dorn 1977).

Ein weiterer wichtiger Schritt zur Beurteilung einer möglichen Pathogenität war die Erkenntnis, daß man die als Saprophyten betrachtete Hefe *Pityrosporum orbiculare*, die ausschließlich in Hefeform gefunden wurde, und den bis dahin für selbständig gehaltenen Pilz *Malassezia furfur*, den man von *Pityriasis versicolor*-Läsionen isolieren konnte und der sich durch reichliche Myzelbildung auszeichnet, als identische und wandlungsfähige Äquivalente einer saprophytären und einer parasitären Phase ansehen müsse (Slooff 1971, Noble und Sommerville 1974). Bald darauf gelang es auch, auf bestimmten Kulturmedien *Pityrosporum orbiculare* zur Myzelbildung anzuregen (Dorn 1977), so daß heute die Identität von *Pityrosporum orbiculare* und *Malassezia furfur* als gesichert betrachtet werden kann. Auf der Suche nach einer neuen Nomenklatur entstanden Benennungen wie *Pityrosporum furfur* (Emmons 1970) oder der Vorschlag einer Umbenennung aller *Pityrosporum*-Arten in *Malassezia* (Emmons et al. 1977). Hier soll trotzdem die geläufigere Bezeichnung *Pityrosporum orbiculare* beibehalten werden.

Ob der Pilz sich pathogen oder saprophytär verhält, ist grundsätzlich von verschiedenen Variablen abhängig. So meinen manche Autoren (Roberts 1969), eine unterschiedliche Virulenz einzelner Stämme gefunden zu haben, wobei virulente dadurch zu erkennen sein sollten, daß sie *in vitro* Keimschläuche (germ tubes) ausbilden - was mit der Fähigkeit korrelieren könnte, *in vivo* Myzel zu bilden, ein Kennzeichen der pathogenen Form. Die meisten Autoren

machen allerdings vor allem individuelle Faktoren des betroffenen Wirtsorganismus für das Manifestwerden von Krankheiterscheinungen verantwortlich. Ein genetischer Faktor wird angenommen, da oft mehrere Familienmitglieder (Blutsverwandte) gleichzeitig oder auch in zeitlichem Abstand voneinander betroffen sind; so erkrankten zum Beispiel zwei englische Brüder, als sie sich getrennt in verschiedenen Teilen Indiens aufhielten, beide an Pityriasis versicolor (Burke 1961). Andererseits wird auch die Möglichkeit der Ansteckung nicht gänzlich negiert, da auch Fälle gleichzeitiger Erkrankung bei Ehepartnern beobachtet wurden (Roberts 1969, McAleer 1980).

Größere Beachtung verdienen die verschiedenen Formen der Änderung der Reaktionslage des Wirtsorganismus, die als Prädispositionsfaktoren beschrieben wurden. So findet sich die Pityriasis versicolor gehäuft bei Personen mit Unterernährung, Avitaminose, Leukämie, Malignomen, Tuberkulose, Diabetes mellitus, Morbus Cushing und Änderungen beziehungsweise einer Erhöhung des Plasmacortisolspiegels (Burke 1961), außerdem bei Schwangerschaft und Einnahme von Ovulationshemmern (Roberts 1969). Zusätzlich ließen sich Änderungen des Hautmilieus nachweisen wie eine Erhöhung von Aminosäuren und Fettsäuren (Burke 1962), eine Verkürzung der Alkalineneutralisationszeit und eine schlechtere Benetzbarkeit der Haut mit Wasser (Gloor et al. 1975), sowie eine Erniedrigung des pH des Schweißes (Parisis 1977). Auch große körperliche Anstrengung (Stefanović et al. 1976) und emotionaler Streß (Burke 1961) werden als Auslösefaktoren diskutiert. Unbestritten als prädisponierender Umstand ist eine hohe Umgebungstemperatur, sei es an bestimmten Arbeitsplätzen oder sei es in Form von tropischem oder sub-

tropischem Klima. So ist die Inzidenz der Pityriasis versicolor in Mitteleuropa deutlich geringer als zum Beispiel im Mittelmeerraum - in der Hautklinik der Universität Athen ist Pityriasis versicolor die am häufigsten diagnostizierte Erkrankung (Parisis 1977) - , in Afrika oder in Indien (Roberts 1969, Chetty 1979). Außerdem berichten nahezu alle europäischen Autoren über einen Häufigkeitsgipfel in den Sommer- und Herbstmonaten. Verbunden mit hohen Außentemperaturen ist gewöhnlich eine vermehrte Schweißproduktion, die damit auch als ursächlich betrachtet wird, was sich auch in kälteren Klimazonen bei Patienten mit einer pathologisch gesteigerten Schweiß- bzw. Talgproduktion beobachten läßt.

An Pityriasis versicolor erkranken im allgemeinen jüngere Erwachsene beiderlei Geschlechts, eventuell geringfügig mehr Männer als Frauen, wobei die angegebenen Altersgrenzen beträchtlich schwanken: von zwischen 20 und 30 Jahren (Karaoui 1980) über 12 bis 50 Jahre (Burke 1961) bis zu Beobachtungen bei Kleinkindern, von denen das jüngste zwei Wochen alt war (Wyre 1981). Untersuchungen von Noble und Midgley (1978) an 7 bis 17 Jahre alten Kindern zeigen allerdings eine deutliche Zunahme an auf der Haut vorhandenen Pityrosporum-Arten ab dem zehnten Lebensjahr, was ungefähr dem Einsetzen der Pubertät und somit der Talgproduktion entspricht. Da Pityrosporum zu seinem Wachstum Fett benötigt, findet man Krankheiterscheinungen erstens fast nur bei Patienten mit physiologisch oder pathologisch hoher Talgproduktion (also kaum Kinder oder alte Leute) und zweitens in Hautarealen, in denen schon normalerweise eine höhere Talgproduktion herrscht. Befallen sind in erster Linie Schultern, oberer Rücken und der obere Teil der Brust, selten der untere Teil des Rumpfes oder die proximalen Extremitäten. So gut wie

nie sind Gesicht, Hände oder Füße mitbetroffen. Einzeleffloreszenzen sind kleine, kleiemehlartig schuppende Flecken, die zu größeren Plaques konfluieren können, von - wie die Bezeichnung "versicolor" beschreibt - recht unterschiedlicher Farbe, die von hellbeige über rehbraun zu schmutzig-gelbbraun variieren kann. Eine Besonderheit ist das Pseudoleukoderm der Pityriasis alba, bei Sonnenbestrahlung sich ausbildende weiße Flecken, deren Entstehung unterschiedlich interpretiert wird: als "Negativ" der Krankheit durch Abschirmung der Haut durch den Pilz vom Sonnenlicht (Kistiakovsky 1927), als zytotoxische Veränderung der Melanozyten (Bojanovsky et al. 1979), oder eine Hemmung der Tyrosinase-Dopa-Reaktion durch Pilzbestandteile (Jung, Bohnert 1976).

In den befallenen Arealen lassen sich Hefezellen und Myzel nur in der oberen Hornschicht nachweisen, auch um Follikelöffnungen und Haare ist der Befall nur oberflächlich, das Haar selbst ist nie betroffen. Da die Erkrankung ohne Entzündung verläuft, macht sie auch kaum Beschwerden. Die Patienten suchen den Arzt auf aufgrund der kosmetischen Störung und der daraus resultierenden psychischen Beeinträchtigung, die eine Behandlung erforderlich machen.

1.2.0 Pityrosporum ovale bei Kopfschuppen und Follikulitis

Während der Zusammenhang von *Pityrosporum orbiculare* bzw. *Malassezia furfur* und *Pityriasis versicolor* als gesichert angesehen wird, ist die pathogene Bedeutung der zweiten *Pityrosporum*-Art, *Pityrosporum ovale*, noch ungeklärt. Eine eindeutige Zuordnung von *Pityrosporum ovale* zu einem Krankheitsbild ist bisher nicht gelungen, aber ebensowenig konnte bestätigt werden, daß *Pityrosporum ovale* ein reiner Saprophyt sei.

Roia (1962) fand bei einer Untersuchung der mikrobiellen Flora der Kopfhaut bei insgesamt 14 verschiedenen isolierten Hefen in 32% der Untersuchten als häufigste Hefe *Pityrosporum ovale*. Die Zahlenangaben von Roberts (1969, 1970) schwanken zwischen 74% und mehr als 90% bei einem Vorkommen des Pilzes hauptsächlich am Capillitium - und da vor allem bei Schuppen (*Pityriasis simplex capillitii*) und seborrhoischer Dermatitis -, aber auch am Stamm, im Gesicht und im äußeren Gehörgang. Ähnliche Angaben machen Noble und Sommerville (1974), mit dem Unterschied, daß sie auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen *Pityrosporum ovale* und gleichzeitig bestehenden Kopfschuppen, Seborrhoe, Akne und Follikulitis hinweisen. Wahrscheinlich gemacht wird dieser Zusammenhang durch Untersuchungen von McGinley et al. (1975), die bei Patienten mit *Pityriasis simplex capillitii* eine fast doppelt so dichte Besiedelung mit *Pityrosporum ovale* fanden wie bei Kontrollpersonen. Auch die serologischen Untersuchungen von Alexander (1967), die bei Patienten mit Kopfschuppen deutlich erhöhte Antikörper-Titer gegen *Pityrosporum*-Arten feststellten, weisen in diese Richtung. Schließlich gelang es Gosse

und Vanderwyck (1969), durch Aufbringen einer Nystatin-haltigen Creme auf die Kopfhaut, das Schuppengewicht um 63% zu reduzieren, wohingegen nach Zusetzen eines Nystatin-resistenten Stammes von *Pityrosporum ovale* zur Creme das Schuppengewicht um 88% anstieg.

Dagegen sind Martin-Scott (1952) sowie Wolff und Plewig (1976) der Meinung, *Pityrosporum ovale* käme nur zufällig bei Kopfschuppen auf der Kopfhaut vor und sei ein dort sonst auch heimischer Saprophyt. Schließlich interpretieren Leyden et al. (1976) die Tatsache, daß man bei *Pityriasis simplex capillitii* *Pityrosporum ovale* in größerer Anzahl finden könne als bei Kontrollpersonen, nicht als Ursache der Erkrankung sondern als deren Folge.

In dieselbe Richtung weist das Ergebnis anderer Untersuchungen, die zeigten, daß sich mit systemischer antimykotischer Behandlung die Keimzahl von *Pityrosporum ovale* bei *Pityriasis simplex capillitii* verringern ließ, ohne daß die Kopfschuppen abnahmen (persönliche Mitteilung, Dorn 1981).

Ein anderes Krankheitsbild, das mit *Pityrosporum ovale* in Zusammenhang gebracht wird, ist eine akneiforme Follikulitis. Verschiedene Untersucher (Heid et al. 1978, Potter et al. 1973, Bojanovsky et al. 1977, Dommartin et al. 1977) konnten in pustulösen Follikulitiden bzw. bei akneiformen Eruptionen die ausschließliche Anwesenheit von *Pityrosporum ovale* oder *Pityrosporum orbiculare* nachweisen, allerdings meist nur in Hefeform ohne Myzelbildung. Somit wurde die Verursachung dieser Krankheitsbilder durch *Pityrospora* diskutiert, ein Beweis dafür ließ sich allerdings nicht erbringen.

1.3.0 Pityrosporum pachydermatis als tierpathogene Hefe

Der Vollständigkeit halber soll hier die dritte Pityrosporum-Art erwähnt werden: Pityrosporum pachydermatis. Pityrosporum pachydermatis gilt als überwiegend saprophytäre zoophile Spezies. Es wurde bisher im äußeren Gehörgang einiger Säugetiere (Hunde, Schweine) gefunden (Noble und Sommerville 1974), und vereinzelt wurde jeweils das Vorkommen bei Rhinozerossen, indischen Elefanten und einem schwarzen Bären beschrieben (Salkin et al. 1978, Gordon 1979).

Aufgrund seiner Nachweisbarkeit bei Otitis externa des Hundes (Baxter 1972) wird eine fakultative Pathogenität diskutiert. Der Mensch wird normalerweise nicht befallen; nur in Ausnahmefällen wie bei schweren chronischen Krankheiten, bei einzelnen Patienten mit Psoriasis vulgaris oder Mycosis fungoides konnte eine gleichzeitige Erkrankung durch Pityrosporum pachydermatis nachgewiesen werden (Noble und Sommerville 1974).

1.4.0 "Mischinfektionen" von Pityrosporum orbiculare
und Pityrosporum ovale beim Menschen -
Möglichkeit der Identität

Während es unbestritten ist, daß Pityrosporum pachydermatis innerhalb der Spezies Pityrosporum als eigene Art angesehen werden muß, wird nach wie vor diskutiert, ob Pityrosporum orbiculare und Pityrosporum ovale aufgrund zahlreicher Gemeinsamkeiten nicht doch identisch seien (Slooff 1971). Beide sind in ihrem kulturellen Wachstum strikt fettabhängig - im Gegensatz zu Pityrosporum pachydermatis -, und oft lassen sich beide gemeinsam auf menschlicher Haut finden, sowohl als Saprophyten (Roberts 1969), als auch in Pityriasis versicolor-Läsionen (Noble und Sommerville 1974, Vanbreuseghem 1952) oder bei Pityriasis simplex capillitii (Alexander 1967). Da beide gleiche Wachstumsbedingungen haben und sich somit weder makroskopisch in der Kultur noch aufgrund physiologischer Kriterien unterscheiden lassen, versuchte man, eine lichtmikroskopische Differenzierung zu erreichen.

Pityrosporum orbiculare wird als runde, dickwandige Zelle mit einem Durchmesser zwischen 3 und 7 µm (Slooff 1971) beschrieben, die monopolar sphärische bis ovale Knospen auf einer schmalen Basis hervorbringt, einzeln oder in traubenförmigen Gruppen vorkommt und die dicke, kurze Hyphen bildet, die manchmal in Bündeln liegen können.

Pityrosporum ovale dagegen ist länglich-oval bis zylindrisch, 1,5 - 5,6 x 2 - 7 µm groß (Slooff 1971), zeigt einzelne Knospen auf breiter Basis von immer demselben Pol ausgehend (Kreger-van Rij und Veenhuis 1970) und bildet im allgemeinen keine Hyphen.

Oft kommen weniger typische oder Mischformen zwischen beiden Hefen vor. Zudem ist bekannt, daß ein als *Pityrosporum orbiculare* oder *Pityrosporum ovale* isolierter Pilz nach einigen Kulturpassagen in eine Mischform oder gar in die andere Form übergehen kann (Salkin und Gordon 1977, Randjandiche 1976), was einige Autoren zu der Vermutung veranlaßte, daß beide ein und derselbe Pilz seien, der verschiedene Stadien innerhalb eines Zyklus durchlaufe (Salkin und Gordon 1977) und dessen Erscheinungsformen somit instabil seien (Randjandiche 1976).

Nur scheinbar einen Widerspruch hierzu stellt der Bericht von Keddle und Barajas (1972) dar, die bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen Unterschiede sowohl in der Anzahl als auch in Größe und Struktur von Mitochondrien und "light" und "dense" bodies bei *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum ovale* fanden. Da diese Strukturen rein funktionelle Zellorganellen sind, die sich der Stoffwechsellaage und Aktivität eines Organismus anpassen, wäre es theoretisch denkbar, daß auch diese Unterschiede nur Ausdruck verschiedener Zustandsformen ein und desselben Pilzes wären.

Eher für das Vorliegen von zwei verschiedenen Pilzen sprechen andere Arbeiten. So berichten Noble und Sommerville (1974) von der Möglichkeit einer Trennung der beiden Arten durch Antigenstrukturen und Sternberg und Keddle (1961) gelang es, in menschlichem Serum agglutinierende Antikörper nachzuweisen, die gegen *Pityrosporum orbiculare* aber nicht gegen *Pityrosporum ovale* gerichtet waren. Unwidersprochen blieb aber auch dies nicht. Alexander (1967) fand keine Unterschiede in der Antigenität von *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum ovale*, und auch Tanaka (1979) spricht von

zumindest sehr ähnlichen Antigenen dieser Pilze. Noch nicht abgeschlossene Untersuchungen von Dorn weisen dagegen wieder eher auf eine serologische Unterscheidbarkeit hin. Eine letzte Klärung dieser Frage muß heute noch offenbleiben.

2.0.0 Zielsetzung der eigenen Untersuchungen

Die unterschiedlichen Berichte über das Verhalten und die Bedeutung der *Pityrosporum*-Spezies für die Klinik ließen es sinnvoll erscheinen, die Pathogenität aller drei Arten im Tierexperiment zu überprüfen.

Als Versuchstiere wählten wir Meerschweinchen und Kaninchen. Um das Angehen einer Infektion zu erleichtern, wurde der jeweils verwandte Pilz in verschiedene fett-haltige Substanzen wie Salbengrundlagen oder Öl eingearbeitet, womit gleichzeitig nicht nur das unterschiedliche Verhalten der drei *Pityrosporum*-Arten, sondern auch der Einfluß dieser Trägersubstanzen geprüft wurde. Außerdem wurde die Methode des Okklusivverbands im Sinne einer Milieuänderung im infizierten Hautareal getestet. Schließlich wurde erprobt, ob sich das Auftreten klinischer Erscheinungen bei experimenteller Infektion durch eine Schwächung der Immunabwehr der Tiere intensivieren läßt. Zu diesem Zweck kamen das Corticosteroid Triamcinolon-acetonid und das Zytostatikum Cyclophosphamid (Endoxan^(R)) zur Anwendung.

3.0.0 Material und Methoden

3.1.0 Mykologische Methoden

3.1.1 Mikroskopische Methoden

Der Pilznachweis erfolgte mikroskopisch mit Hilfe von Nativpräparaten und Abrißpräparaten. Zur Anfertigung eines Nativpräparates wurden von nässenden bzw. feuchten Erscheinungen Abstriche entnommen und auf einem Objektträger ausgestrichen, von trockenen Effloreszenzen wurde oberflächlich mit einem Skalpell Hautmaterial abgekratzt und auf den Objektträger aufgebracht. Zur Herstellung eines ungefärbten Präparates wurden nun ein bis zwei Tropfen 10-20%-ige Kalilauge zugefügt, ein Deckglas aufgelegt und das Präparat über der Flamme kurz erwärmt, um das Hornmaterial der Zellen zum Quellen zu bringen und so die Pilzelemente besser sichtbar zu machen. Je nach Dicke des zu untersuchenden Materials konnte das Präparat nach 10-30 Minuten mikroskopisch untersucht werden.

Gefärbte Nativpräparate wurden mit Lactophenol-Baumwollblau-Lösung (LPCB) angelegt.

Lactophenol-Baumwollblau-Lösung (LPCB):

Acid. carbol.	20,0
Acid. lact.	20,0
Glycerin	40,0
Aqua dest.	20,0
Baumwollblau	0,05-0,5 g

Dazu wurde ein Tropfen LPCB zu dem auf dem Objektträger befindlichen Hautmaterial zugefügt, ein Deckglas aufgelegt und das Präparat anschließend mikroskopiert, wobei vorhandene Pilzelemente blau angefärbt wurden.

Zur Anfertigung eines Abrißpräparates wurde entweder ein Cellophan-Klebestreifen (Tesa-Film^(R)) auf die Haut aufgeklebt, rasch wieder abgezogen und nach Auftragen von ein bis zwei Tropfen Methylenblaulösung zum Färben auf den Objektträger aufgebracht. In der Mehrzahl der Fälle wurde jedoch ein Tropfen Cyanoacrylat (Loctite^(R)) auf einen Objektträger aufgetragen, dieser damit auf die Haut geklebt und nach dem Trocknen des Cyanoacrylats schnell wieder abgezogen. Die aufklebenden Hautschichten wurden anschließend formalinfixiert und zur Beurteilung mit PAS gefärbt.

3.1.2 Kulturelle Methoden

Die Anzüchtung der *Pityrospora* erfolgte auf festen oder flüssigen Nährböden. Als festes Medium in Petrischalen kam Lipoagar zur Anwendung, als flüssiges Medium "Lipid-Organisms-Maintenance"-Medium (LOM, nach Weary 1966).

Lipoagar:

Phyton	10 g
Yeast-Extract	1 g
Glucose	20 g
Agar-Agar	15 g
Aqua dest.	ad 1000 ml

Sterilisation im Heißluft-Autoklaven

Chloramphenicol	50 mg
Cycloheximid	500 mg
Olivenöl	20 ml
Tween 80	2 ml

1 n HCl bis pH 5,8

LOM-Medium (Weary):

3,5% Czapek-Dox-Broth (Difco)
0,25% Yeast-Extract (Difco)
7,5% Tween 80
Chloramphenicol 5 mg
Cycloheximid 50 mg
pH 5,8

Beim Anlegen der Kontrollkulturen wurden einerseits mit einer sterilen Pinzette epilierte Haare auf Lipoagar aufgebracht und anschließend bei 28°C bebrütet. Andererseits wurde mit einem sterilen Skalpell oberflächlich abgeschabtes Epithel auf Lipoagar bei 28°C über 4-8 Tage bebrütet.

Zur Beimpfung des flüssigen Mediums wurde unter sterilen Bedingungen oberflächlich von einer Zuchtkultur eine gut gefüllte Öse voll Hefe entnommen und in das in einem Erlenmeyer-Kolben befindliche Nährmedium eingebracht. Der fest verschlossene Kolben wurde daraufhin bei gleichbleibender Temperatur (28°C) und gleichmäßiger Bewegung in einem Schüttelgerät (Infors (RS-T 1)) bei 150 U/min über 4-8 Tage bebrütet. Nach dieser Zeit konnte durch Abzentrifugieren des Nährmediums mit 3000 U/min der reine Pilz gewonnen werden.

3.2.0 Pilzpräparation

Stämme von *Pityrosporum orbiculare* (M 7, 9, 11, 17) und Referenzstämme aus dem Centraalbureau voor Schimmelfcultures Baarn, Holland, von *Pityrosporum ovale* (CBS 1070, 1878, 4162) und *Pityrosporum pachydermatis* (CBS 1879) wurden auf Lipo-Agar in Subkulturen gehalten. Die Anreicherung erfolgte in LOM-Medium: einen Liter fassende Erlenmeyer-Kolben wurden etwa zu einem Drittel mit LOM-Medium (Weary) gefüllt, in der beschriebenen Weise beimpft und bebrütet. Nach der Gewinnung der Pilze durch Abzentrifugieren des Nährmediums wurde, um einer bei den Manipulationen eventuell stattgefundenen Verunreinigung durch Bakterien vorzubeugen, die abzentrifugierte Pilzmasse jeweils zwei Mal mit 1%-igem Chloramphenicol-Wasser gewaschen und danach jeweils wieder abzentrifugiert.

Die so gereinigten Pilze konnten nun - je nach Versuch - entweder direkt verwandt oder weiterbehandelt werden. Für einige Versuche wurde ein Teil der Pilzmasse im Heißluftautoklaven bei 120°C über 15 Minuten sterilisiert, um einen direkten Vergleich zwischen dem lebenden, aktiven Pilz auf der einen Seite und dem abgetöteten, aber im Besitz seiner eventuell pathogenetisch bedeutsamen Oberflächenstruktur verbleibenden Pilz auf der anderen Seite anstellen zu können.

In der Mehrzahl der Fälle wurden die Hefen nun in unterschiedlichen Konzentrationen in verschiedene Trägermedien eingearbeitet. Als Trägermedien dienten:

- 1) steriles Olivenöl
- 2) Unguentum emulsificans aquosum (DAB 7)

3) Nerisona^(R)-Creme:

0,1% Diflucortolon-21-Valerat in hydrophiler
Öl-in-Wasser-Grundlage

4) Grundlage der Epi-Pevaryl^(R)-Creme:

Tefose 63, Labrafil M 1944 CS, Batyl-hydroxy-
anisoole, Benzoessäure, Aqua dest.

Da nicht täglich frisch angezüchtete und verarbeitete Pilze zur Applikation zur Verfügung stehen konnten, sondern die Substanzen über einige Tage im Kühlschrank aufgehoben wurden, wurden zur Kontrolle der Lebensfähigkeit der Pilze im Trägermedium täglich Rücküberimpfungen derselben auf Lipoagar mit anschließender Bebrütung durchgeführt. Solange sich bei diesen Rücküberimpfungen ein genügendes Wachstum von *Pityrosporum* ohne Verunreinigungen durch andere Pilze oder Bakterien zeigte, konnte die Voraussetzung der Lebensfähigkeit der Pilze im Trägermedium als erfüllt betrachtet werden.

3.3.0 Auswahl und Vorbereitung der Tiere

Als Versuchstiere wurden in den ersten vier Versuchen Meerschweinchen verwendet, im letzten Versuch Kaninchen.

Bei den Kaninchen wurden fünf junge, ausgewachsene, männliche Tiere ausgewählt und die Innenseite der Ohren zur experimentellen Infektion verwandt. Da die vor Versuchsbeginn angelegten Kontrollkulturen - oberflächlich von der Ohrinnenseite abgeschabtes Epithel auf Lipoagar - keinerlei Pilzwachstum zeigten, im besonderen kein Vorkommen von *Pityrosporum*-Spezies, war eine Vorbehandlung der Tiere nicht notwendig.

Bei den Meerschweinchen wurden junge, überwiegend weiße oder fast weiße männliche und weibliche Tiere verwandt, die alle zwischen 300 und 600 Gramm wogen. Als erstes wurden Kontrollkulturen angelegt zum Ausschluß eines bereits bestehenden Befalls mit *Pityrosporum*-Hefen. Da sich beim ersten Versuch herausgestellt hatte, daß ein Befall mit *Trichophyton mentagrophytes* zwar beim unbeflußten Meerschweinchen keine Krankheitserscheinungen verursacht, bei der experimentellen Änderung der Hautflora aber rasch überwuchert und somit die Beurteilung anderer Effloreszenzen kaum noch zuläßt, wurden die Tiere bei den folgenden Versuchen einige Tage vor Versuchsbeginn mit einer EconazolLösung (mit handelsüblichem Econazol) gewaschen.

Unmittelbar vor Versuchsbeginn wurden nun die zur experimentellen Infektion vorgesehenen Areale - ein circa 5 x 8 cm breiter Streifen jeweils quer über Rücken und Bauch - enthaart. Am schonendsten für die Tiere ließ sich das durch Rasieren mit einem elektrischen Rasier-

apparat durchführen. Der Versuch, die Haare mit Hilfe eines kommerziellen Depilierungsmittels (Pilca^(R)) vollständig zu entfernen, wurde nach dem ersten Mal wieder verlassen, weil der Effekt durch das starke Haarwachstum der Meerschweinchen nach längstens zwei Tagen nicht mehr zu beobachten war. Da die einzelnen Versuche sich über zehn bzw. zwanzig Tage erstreckten, während derer die Haare sowieso nachwuchsen, genügte es, die einzelnen Areale vorher sorgfältig zu rasieren und bei längerer Versuchsdauer noch einmal während des Versuchs schonend nachzurasieren.

3.4.0 Infektionsmodus

Appliziert wurde der lebende Pilz mit oder ohne Trägermedium, autoklavierter Pilz mit oder ohne Trägermedium und reines Trägermedium. Dazu wurde mit einem sterilen Tupfer die jeweilige Substanz in einer dünnen Schicht auf die vorbereiteten Areale - bei den Meerschweinchen Rücken und Bauch, bei den Kaninchen die Innenseite der Ohren - aufgetragen. Anzahl und Abstand dieser Behandlungen waren bei den einzelnen Versuchen abhängig vom Versuchsziel unterschiedlich. Darauf soll später eingegangen werden.

Bei den Kaninchen wurden luftdichte Okklusivverbände angelegt. Dazu benötigte man Plastikfolie (Scotch plastic wrap^(R)), Dermicel^(R)-Pflaster (Johnson and Johnson) und Leukoplast^(R).

3.5.0 Methoden zur Schwächung des Immunsystems

Zur Schwächung der Immunabwehr mit dem Ziel der Erzeugung einer chronischen Trichophytie beim Meerschweinchen hat sich die Anwendung von Corticosteroiden bzw. Zytostatika bewährt. Wir verwandten Triamcinolonacetonid und Cyclophosphamid (Endoxan^(R)) in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag über unterschiedlich lange Zeiträume. Infiziert wurde subkutan und intraperitoneal.

3.6.0 Kontrollen

3.6.1 Klinische Kontrollen

Grundsätzlich wurde bei den Versuchen, in denen kein Okklusivverband verwendet wurde, bei allen Tieren täglich der Verlauf nach klinischen Kriterien festgehalten. Bei dem dabei verwendeten Beurteilungsschema galt folgende Einteilung:

+	sehr leichte Rötung
++	leichte Rötung
+++	Rötung
++++	starke Rötung
o	vereinzelte Schuppen
oo	leichte Schuppung
ooo	Schuppung
oooo	massive Schuppung

Zusätzlich wurden alle experimentell infizierten Areale in regelmäßigen Abständen photographiert. Die Abstände variierten je nach Versuchsziel und Versuchsverlauf, betrugen aber nicht mehr als fünf Tage.

Bei einigen Versuchen wurden außerdem klinische Kontrollen mit Hilfe des Wood-Lichts durchgeführt.

3.6.2 Mykologische Kontrollen

Regelmäßig wurden vor Anfang des Versuchs und dann im allgemeinen nach fünf und zehn Tagen, eventuell noch einmal nach bis zu zwanzig Tagen mykologische Kontrollen

durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden in erster Linie Kulturen angelegt, und zwar wurden aus dem zu untersuchenden Areal bei den Meerschweinchen einige Haare mit einer sterilen Pinzette epiliert und auf Lipoagar (s.o.) bei 28°C bebrütet. Bei den Kaninchen wurde mit einem sterilen Skalpell oberflächlich von der Ohrinnen-seite etwas Epithel abgeschabt und ebenfalls auf Lipoagar bei 28°C bebrütet. Die Ergebnisse wurden jeweils 4-8 Tage später abgelesen.

Zusätzlich wurden in einigen Fällen Abrißpräparate mit Cyanoacrylat (Loctite^(R)) entnommen und zur Untersuchung mit PAS gefärbt.

Außerdem wurden Nativpräparate von epilierten Haaren oder oberflächlich abgeschabtem Epithel in der dafür üblichen Weise mit Kalilauge oder LPCB angefertigt.

3.6.3 Histologische Kontrollen

Auf dem Höhepunkt der klinischen Erscheinungen und nach Beendigung der experimentellen Infektion wurde jeweils mindestens ein Tier pro Gruppe (je nach Gruppengröße) getötet und einige Hautstücke zur histologischen Untersuchung entnommen. Mit den übrigen Tieren wurde der Versuch weitergeführt. Die Biopsien wurden sowohl zur Anfertigung PAS-gefärbter lichtmikroskopischer Präparate als auch zu rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen verwandt.

4.0.0 Durchführung der Versuche

4.1.0 Erster Versuch

4.1.1 Versuchsziel

Ziel des Versuches war zum einen festzustellen, ob und inwieweit eine Trägersubstanz die Infektiosität von *Pityrosporum* beeinflussen kann. Zum anderen sollte geprüft werden, ob durch eine Schwächung des Immunsystems mit Hilfe des Corticosteroids Triamcinolonacetonid das Angehen einer Infektion erleichtert werden kann.

4.1.2 Versuchsaufbau

Als Pilz wurde *Pityrosporum ovale* (CBS 4162) verwandt, der in der beschriebenen Weise angezüchtet und vorbereitet worden war und nun im Verhältnis 1:3 (Vol:Vol) in die Trägersubstanzen Unguentum emulsificans aquosum bzw. Nerisona^(R)-Creme eingearbeitet wurde. Ein Teil des Pilzes wurde abgezweigt, im Heißluftautoklaven bei 120°C über 15 min sterilisiert und dann im selben Verhältnis in die gleichen Trägersubstanzen eingebracht wie der lebende Pilz.

Von den zehn - ebenfalls in der beschriebenen Weise vorbereiteten - Meerschweinchen erhielt die Hälfte ab dem ersten Versuchstag täglich über 10 Tage subkutane Injektionen mit 30 mg Triamcinolonacetonid/kg Körpergewicht/Tag.

Die Einteilung der Gruppen erfolgte nach folgendem Schema:

Anzahl d. Tiere	Pilz	Trägersubstanz	
2	P. ovale	Nerisona-Creme	ohne Triamcinolon- acetonid
2	P. ovale	Ung.emulsif.aqu.	
1	P. ovale steril	Ung.emulsif.aqu.	
2	P. ovale	Nerisona-Creme	mit Triamcinolon- acetonid
2	P. ovale	Ung.emulsif.aqu.	
1	P. ovale steril	Ung.emulsif.aqu.	

Behandelt wurden täglich über 10 Tage die rasierten Areale auf Rücken und Bauch jeweils nur der rechten Körperhälfte. Die linke Körperhälfte diente zur intra-individuellen Kontrolle und wurde nur mit der entsprechenden Grundlage behandelt.

Klinische Kontrollen fanden täglich statt, am fünften und zehnten Tag wurden Photographien angefertigt und mykologische Kontrollen in Form von Nativpräparaten, Abrißpräparaten mit Cyanoacrylat und Kontrollkulturen

durchgeführt. Am zehnten Tag wurde ein Tier aus jeder Gruppe getötet und Hautbiopsien zur histologischen Untersuchung entnommen. Die anderen Tiere wurden ohne weitere Inokulationen weiter klinisch beobachtet und am 17. Tag nach einer weiteren mykologischen Kontrolle zur Entnahme von Biopsien getötet.

4.2.0 Zweiter Versuch

4.2.1 Versuchsziel

Ziel des Versuches war es, einen Vergleich des infektiösen Verhaltens von zwei verschiedenen Pilzen unter gleichen Bedingungen zu erhalten.

4.2.2 Versuchsaufbau

Die beiden Pityrosporum-Arten Pityrosporum orbiculare (M 7) und Pityrosporum pachydermatis (CBS 1879) wurden wie üblich vorbereitet und in Unguentum emulsificans aquosum im Verhältnis 1:3 (Vol:Vol) eingearbeitet.

Von den 12 Meerschweinchen wurden fünf mit Pityrosporum orbiculare in Unguentum emulsificans aquosum, fünf mit Pityrosporum pachydermatis in Unguentum emulsificans aquosum und zwei als Kontrollgruppe nur mit Unguentum emulsificans aquosum über 10 Tage infiziert.

Anzahl d. Tiere	Pilz	Trägersubstanz
5	<i>P. orbiculare</i>	Ung. emulsificans aqu.
5	<i>P. pachydermatis</i>	Ung. emulsificans aqu.
2	Ø	Ung. emulsificans aqu.

Die klinische Kontrolle erfolgte wieder täglich, Photographien und mykologische Kontrollen fanden am sechsten und zehnten Tag nach Infektionsbeginn statt. Von den mit Pilz infizierten Tieren wurden am sechsten Tag je zwei aus jeder Gruppe getötet und Biopsien zur histologischen Untersuchung entnommen. Die übrigen Meer-schweinchen wurden weiter täglich infiziert und am zehnten Tag zur Biopsie-Entnahme getötet.

4.3.0 Dritter Versuch

4.3.1 Versuchsziel

Ziel des Versuches war zu prüfen, inwieweit die Träger-substanz eine Infektion fördert bzw. vortäuscht. Dazu wurde die aus der Literatur (Drouhet et al. 1977) be-kannte Grundlage der Epi-Pevaryl^(R)-Creme benutzt.

4.3.2 Versuchsaufbau

Pityrosporum orbiculare (M 11) wurde sowohl lebend als auch autoklaviert jeweils im Verhältnis 1:1 (Vol:Vol) in die "Salbengrundlage" eingearbeitet. Von sieben Meerschweinchen wurden drei mit lebendem Pilz, zwei mit autoklaviertem Pilz und zwei mit der "Salbengrundlage" allein jeweils täglich über 10 Tage wie beschrieben behandelt.

Anzahl d. Tiere	Pilz	Trägersubstanz
3	<i>P. orbiculare</i>	Grundlage der Epi-Pevaryl ^(R) -Creme
2	<i>P. orbiculare</i> steril	
2	Ø	

Klinische Kontrollen wurden täglich, Photographien am dritten, vierten und achten Tag, mykologische Kontrollen am ersten, zehnten und fünfzehnten Tag nach Versuchsbeginn durchgeführt. Am zehnten Tag wurde aus jeder Gruppe ein Tier getötet und Biopsien zur histologischen Untersuchung entnommen.

4.4.0 Vierter Versuch

4.4.1 Versuchsziel

Ziele des Versuches waren zum einen ein direkter Vergleich der Infektiosität und des klinischen Verhaltens aller drei *Pityrosporum*-Arten nebeneinander, zum anderen die Prüfung der Infektiosität der drei Arten bei Vorliegen eines durch Corticosteroide oder Zytostatika geschwächten Immunsystems des Wirtsorganismus.

4.4.2 Versuchsaufbau

Die verwendeten Pilze *Pityrosporum orbiculare* (M 17), *Pityrosporum ovale* (CBS 1462) und *Pityrosporum pachydermatis* (CBS 1879) wurden wie immer angezüchtet und vorbereitet, diesmal aber in keine Trägersubstanz eingebracht, sondern in einer wäßrigen Suspension appliziert, die zuvor mit 3000 U/min abzentrifugiert worden war.

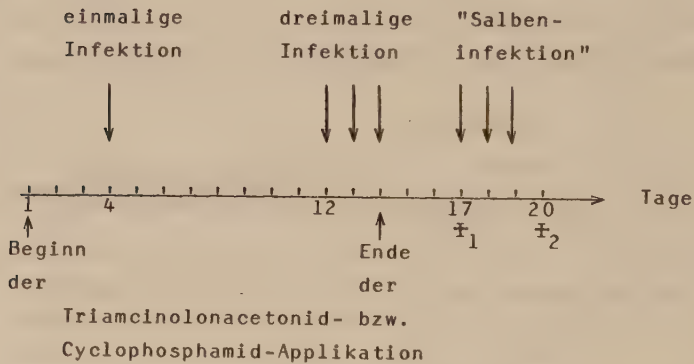
25 Meerschweinchen wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

Anzahl d. Tiere	Pilz	
4	P. orbiculare	Cyclophosphamid 30 mg/kg Körpergewicht/Tag
4	P. ovale	
4	P. pachydermatis	
2	Ø	
3	P. orbiculare	Triamcinolonacetonid 30 mg/kg Körpergewicht/Tag
3	P. ovale	
3	P. pachydermatis	
2	Ø	

Die Konditionierung mit Cyclophosphamid bzw. Triamcinolonacetonid erfolgte täglich über insgesamt 14 Tage durch intraperitoneale Injektionen.

Nach drei Tagen erhielten alle Meerschweinchen eine einmalige Applikation von reinem Pilz. Die Reaktion darauf wurde über eine Woche abgewartet und während dieser Zeit die Injektionen von Cyclophosphamid bzw. Triamcinolonacetonid weitergeführt. Darauf erfolgten an drei aufeinanderfolgenden Tagen experimentelle Infektionen wiederum mit reinem Pilz. Zwei weitere Tage, während derer die Cyclophosphamid- bzw. Triamcinolonacetonid-Behandlung bereits beendet war, da die Nebenwirkungen zu groß wurden, wurden wiederum abgewartet. Danach wurde

ein Teil der Tiere getötet und Biopsien entnommen. Die noch lebenden Meerschweinchen bekamen an drei aufeinanderfolgenden Tagen Unguentum emulsificans aquosum appliziert, worauf auch sie zur Biopsiegewinnung getötet wurden.



Während der gesamten Dauer des Versuches erfolgten die klinischen Kontrollen in der üblichen Weise. Photographische Kontrollen erschienen nicht angebracht, mykologische Kontrollen wurden vor Versuchsbeginn durchgeführt.

4.5.0 Fünfter Versuch

4.5.1 Versuchsziel

Ziel des Versuches war es, die Infektiosität von *Pityrosporum* unter veränderten Hautbedingungen zu beobachten. Dazu wurde sowohl ein anderes Tier, nämlich Kaninchen, als auch ein anderer Infektionsmodus, der des Okklusivverbandes verwandt.

4.5.2 Versuchsaufbau

Von den vorbereiteten *Pityrosporum*-Arten *Pityrosporum orbiculare* (M 9) und *Pityrosporum ovale* (CBS 4162) wurde jeweils die Hälfte lebend, die andere Hälfte autoklaviert verwendet. Je 2×10^7 Zellen wurden in 0,1 ml steriles Olivenöl inkorporiert und für ein Inokulum gebraucht.

Zur Infektion standen fünf Kaninchen zur Verfügung, auf deren Ohrinnenseiten die Zellsuspensionen nach folgendem Schema aufgebracht wurden:

Kaninchen	Pilz rechts	Pilz links
1	P. orbiculare	P. ovale
2	P. orbiculare	P. orbiculare steril
3	P. ovale	P. ovale steril
4	P. orbiculare	P. ovale
5	P. orbiculare steril	P. ovale steril

Durch diese Applikationsform kam ein intraindividuell-er Vergleich sowohl zwischen der lebenden und der autoklavierten Form ein und desselben Pilzes zustande, als auch zwischen den lebenden und den autoklavierten Formen der beiden verschiedenen Pilze.

Die Inokulationsstelle wurde mit Plastikfolie (Scotch plastic wrap^(R)) abgedeckt, die mit Dermicel^(R)-Pflaster befestigt wurde. Um die Tiere daran zu hindern, den Verband abzustreifen, wurde das ganze Ohr, dessen Innenseiten sich leicht aneinander legen lassen, lose mit Leukoplast^(R) verschlossen.

Nach sieben Tagen wurde dieser Okklusivverband entfernt, klinische Kontrollen durchgeführt mit Hilfe des Woodlichts und durch Photographie der Inokulationsstellen und mykologische Kontrollen durch Nativpräparate,

Abrißpräparate und Kulturen angefertigt. Zusätzlich wurden bei den mit Äther narkotisierten Tieren Stanzbiopsien entnommen.

Die klinischen und mykologischen Kontrollen wurden nach weiteren zwei Wochen noch einmal wiederholt.

5.0.0 Ergebnisse

5.1.0 Erster Versuch

Bei der Inokulation von Meerschweinchen mit *Pityrosporum ovale*, lebend und sterilisiert eingearbeitet in Unguentum emulsificans aquosum und Nerisona^(R)-Creme, traten bei allen Tieren recht gleichförmige Hautveränderungen auf. Dabei machte es wenig Unterschied, ob eine Konditionierung der Infektion durch Triamcinolonacetonid stattgefunden hatte oder nicht. Alle Tiere zeigten in den infizierten Arealen - Rücken und Bauchhaut - eine mäßiggradige, unscharf begrenzte Dermatitis, die klinisch etwa am dritten Tag nach Versuchsbeginn sichtbar wurde, um den fünften bzw. sechsten Tag ihren Höhepunkt erreichte (Abb. 1 A) und trotz fortgesetzter Applikation langsam wieder abklang (Tab. 1). Die Reaktionen der mit Nerisona^(R)-Creme oder Triamcinolonacetonid behandelten Meerschweinchen ließen sich als geringfügig abgeschwächt gegenüber den anderen einstufen, wohingegen zwischen den Reaktionen, die durch lebenden Pilz verursacht waren, und denen durch autoklavierten Pilz keine Unterschiede festzustellen waren (Abb. 1 B).

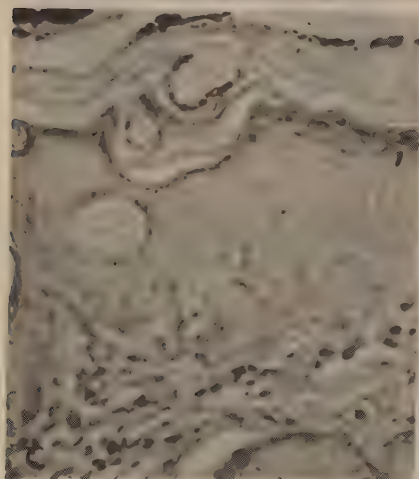
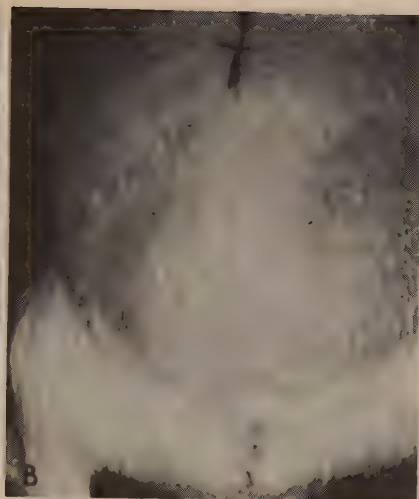
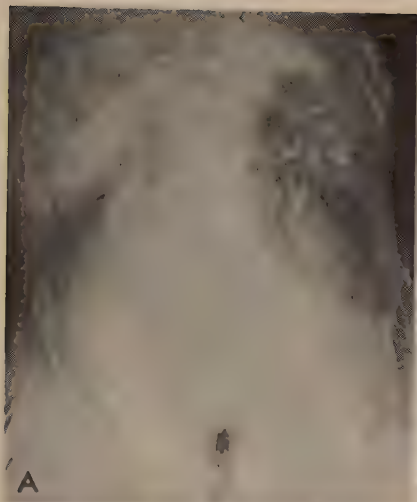
An der zur intraindividuellen Kontrolle benutzten linken Körperseite, die mit der jeweiligen Trägersubstanz alleine "infiziert" worden war, ließen sich die gleichen Zeichen einer subakuten Dermatitis - evtl. geringfügig abgeschwächt - in gleichem zeitlichem Ablauf beobachten (Abb. 1 A,B; Tab. 1).

Zusätzlich zeigte sich, daß bei denjenigen Tieren, die bei den vorher durchgeführten Kontrollkulturen zum Ausschluß von *Pityrosporum*-Spezies einen Befall mit *Trichophyton mentagrophytes* aufwiesen, der allerdings klinisch nicht erkennbar war, nun im Verlauf des Versuchs bei der experimentellen Änderung der Hautflora dieser Pilz rasch überwucherte und zu klinischen Läsionen führte. Das geschah gleichermaßen bei den mit Triamcinolonacetonid behandelten Tieren wie bei der anderen Gruppe. Die klinischen Läsionen ließen sich von denen, die durch die Infektion mit *Pityrosporum*-Hefen entstanden waren, gut unterscheiden und abgrenzen, da sie das Bild von münzengroßen, stark infiltrierte, schuppenden Herden boten und meist auch außerhalb der experimentell infizierten Areale lagen.

Bei den mykologischen Kontrollen waren die Nativpräparate am 5., 10. und 17. Tag bei allen Tieren jeweils von beiden Körperhälften positiv. Auf den Abrißpräparaten mit Cyanoacrylat stellten sich *Pityrosporum*-Hefen ohne Myzelbildung auf der Haut und äußerlich entlang der Haare dar. Die Kontrollkulturen der mit lebenden Pilzen behandelten Tiere vom 5. und 10. Tag waren ebenfalls beidseits positiv (Tab. 2). Es hatte also offensichtlich im intra-individuellen Halbseitenversuch eine passive Keimverschleppung von der mit lebenden oder autoklavierten Pilzen behandelten Körperseite auf die Kontrollseite stattgefunden.

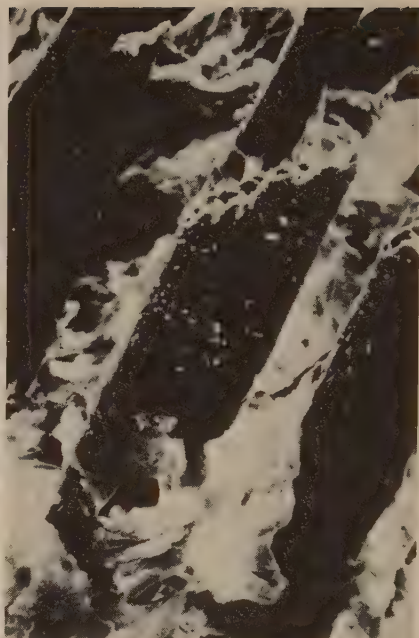
Histologisch fand sich entsprechend der klinisch beobachteten subakuten Dermatitis eine akanthotische Verbreiterung der Epidermis und eine mäßiggradige spongiotische Dermatitis (Abb. 1 C,D).

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigten entsprechend den anderen Befunden Pityrosporum-Hefen ohne Myzelbildung oberflächlich auf der Haut und entlang der Haare (Abb. 2 A-C).

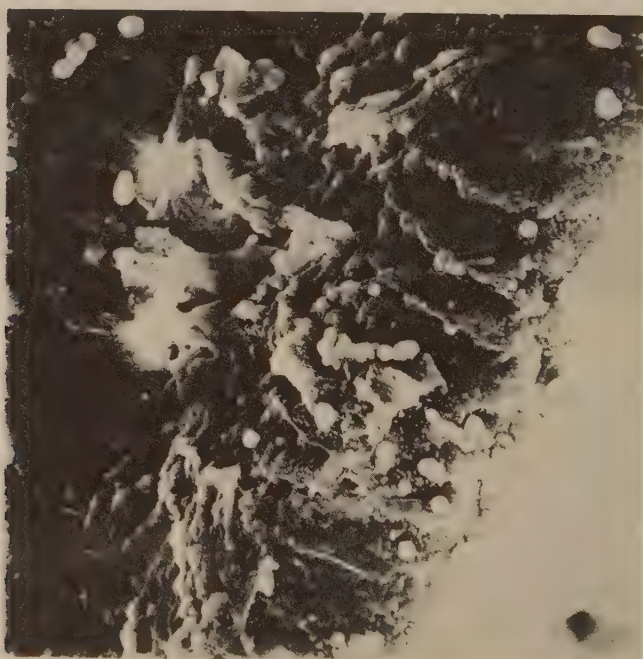




A



B



C

Bildtafel 1

Experimentelle Pityrosporum-Dermatitis beim Meer-
schweinchen im intraindividuellen Halbseitenversuch
(1. Versuch)

Abb. 1 A,B: Rötung und geringfügige Schuppung der
rechten Körperhälfte im Bereich der Auf-
tragungsstelle von Pityrosporum ovale in
Unguentum emulsificans aquosum (A) oder
in Steroid-Creme (B) am 5. Versuchstag.
Mäßiggradige Dermatitis im Bereich der
Kontrollseite links.

Abb. 1 C,D: Histologische Befunde:
Kontamination der Hornschicht mit Pityro-
sporum-Hefen unter perifollikulärer Ver-
dichtung. Diskrete spongiotische Dermatitis.
(Vergr. 250x, 370x)

Bildtafel 2

Experimentelle Pityrosporum-Dermatitis beim Meer-
schweinchen (1. Versuch)
Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Abb. 2 A-C: Oberflächlich auf der Haut und entlang
der Haare liegende Pityrosporum-Hefen
und Salbenreste.
(Vergr. 20x, 160x, 1200x)

Tabelle 1
Klinischer Verlauf (1. Versuch)

Gruppe	3. Tag	6. Tag	10. Tag
A + re	+	++ o	
A'+ li	+	++ o	
B + re	++	++ o	
B'+ li	++	++ o	
C + re	+	+	+
C'+ li	+	+	+
A - re	+	+++ o	+
A'- li	+	+++ o	+
B - re	+	++	+
B'- li	+	++	+
C - re	+	++ o	+
C'- li	+	++ o	+

A : P. ovale in Nerisona^(R)-Creme

B : P. ovale in Unguentum emulsificans aquosum

C : P. ovale steril in Unguentum emulsificans aquosum

A', B', C' : entsprechende Grundlage ohne Pilz

+ : mit Triamcinolonacetonid

- : ohne Triamcinolonacetonid

re : rechts

li : links

Tabelle 2

Mykologische Kontrollen vom 5. bzw. 10. Tag (1. Versuch)

Gruppe	Nativpräparat		Kontrollkultur	
	5. Tag	10. Tag	5. Tag	10. Tag
A + re	+	+	+	+
A'+ li	+	+	+	+
B + re	+	+	+	+
B'+ li	+	+	+	+
C + re	+	+	+	*/.
C'+ li	+	+	+	*/.
A - re	+	+	+	+
A'- li	+	+	+	+
B - re	+	+	+	+
B'- li	+	+	+	+
C - re	+	+	+	*/.
C'- li	+	+	+	*/.

5.2.0 Zweiter Versuch

Im interindividuellen Versuch mit zwei *Pityrosporum*-Arten *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum pachydermatis*, die in *Unguentum emulsificans aquosum* inkorporiert waren, und einer Kontrollgruppe, die nur mit *Unguentum emulsificans aquosum* behandelt wurde, zeigten sich wiederum gleichförmige Veränderungen. Alle Tiere wiesen unabhängig, ob ihnen *Pityrosporum orbiculare*, *Pityrosporum pachydermatis* oder nur *Unguentum emulsificans aquosum* appliziert worden war, eine mäßiggradige Dermatitis auf, die klinisch etwa ab dem dritten Tag nach Versuchsbeginn zu beobachten war, ihren Höhepunkt um den fünften bis sechsten Tag hatte und unter der weitergeführten "Infektion" wieder abklang (Tab. 3).

Mykologische Kontrollen am sechsten und zehnten Tag waren bei den mit *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum pachydermatis* behandelten Tieren positiv, bei den nur mit *Unguentum emulsificans aquosum* behandelten negativ (Tab. 4).

Histologisch fanden sich entsprechend dem ersten Versuch eine akanthotische Verbreiterung der Epidermis und eine mäßiggradige spongiotische Dermatitis.

Tabelle 3

Klinischer Verlauf (2. Versuch)

Gruppe	3. Tag	6. Tag	10. Tag
A	+	+++ o	+
B	+	++ o	
C	+	+	

Tabelle 4

Mykologische Kontrollen vom 6. bzw. 10. Tag (2. Versuch)

Gruppe	Nativpräparat		Kontrollkultur	
	6. Tag	10. Tag	6. Tag	10. Tag
A	+	+	+	+
B	+	+	+	+
C	°/.	°/.	°/.	°/.

- A : *P. orbiculare* in Unguentum emulsificans aquosum
 B : *P. pachydermatis* in Unguentum emulsificans aquosum
 C : Unguentum emulsificans aquosum

5.3.0 Dritter Versuch

Bei der Infektion mit *Pityrosporum orbiculare* in der aus der Literatur als besonders gut eindringende Träger-substanz bekannten Grundlage der Epi-Pevaryl^(R)-Creme (Drouhet 1977) ließen sich insofern neue Beobachtungen machen, als die entzündlichen Hautveränderungen bei den nur mit der Grundlage behandelten Tieren eher stärker waren (Abb. 3 C,D) als bei den mit lebendem oder autoklaviertem Pilz behandelten Tieren (Abb. 3 A,B). Der zeitliche Ablauf von Auftreten, Höhepunkt und Abklingen der Erscheinungen verlief entsprechend den früheren Versuchen (Tab. 5).

Die Kontrollkulturen vom zehnten Tag waren bei den mit lebendem Pilz behandelten Tieren positiv, bei allen übrigen negativ. Die Nativpräparate waren bei den mit lebendem und den mit autoklaviertem Pilz behandelten Tieren positiv (Tab. 6).

Die histologischen Befunde entsprachen denen aus früheren Versuchen (Abb. 3 E,F).

Tabelle 5

Klinischer Verlauf (3. Versuch)

Gruppe	3. Tag	6. Tag	10. Tag
A	++	++	+
B	+	++	+
C	+++	+++	+

Tabelle 6

Mykologische Kontrollen vom 10. Tag (3. Versuch)

Gruppe	Nativpräparat 10. Tag	Kontrollkultur 10. Tag
A	+	+
B	+	°/.
C	°/.	°/.

- A : P. orbiculare in der Grundlage der Epi-Pevaryl^(R)-Creme
- B : P. orbiculare steril in der Grundlage der Epi-Pevaryl^(R)-Creme
- C : Grundlage der Epi-Pevaryl^(R)-Creme

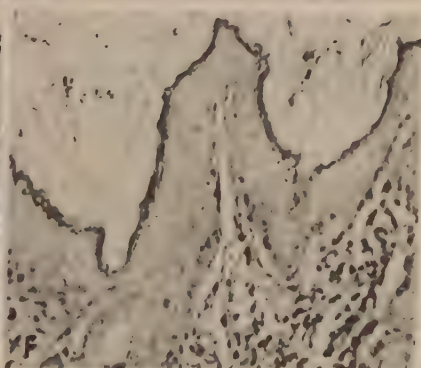
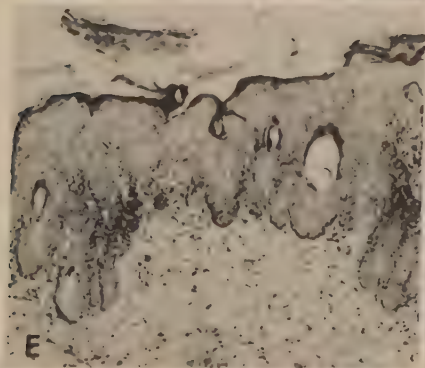
Bildtafel 3

Experimentelle Pityrosporum-Dermatitis beim Meer-
schweinchen mit interindividueller Kontrolle (3. Versuch)

Abb. 3 A,B: Rötung und Schuppung im Bereich der In-
okulationsstellen von Pityrosporum orbi-
culare in der Grundlage der Epi-Pevaryl^(R)-
Creme am 3. Tag (A) und am 10. Tag (B).

Abb. 3 C,D: Gleichartige, stärkere Reaktion bei
alleiniger Applikation der "Salbengrund-
lage" am 4. Tag (C) und am 10. Tag (D).

Abb. 3 E,F: Histologische Befunde:
Reaktionen auf die "Salbengrundlage"
und auf Pityrosporum orbiculare in "Salben-
grundlage": geringfügige spongiotische
Dermatitis
(Vergr. 90x, 270x)



5.4.0 Vierter Versuch

Bei dem Versuch, bei dem das Verhalten aller drei *Pityrosporum*-Arten am Meerschweinchen mit durch Triamcinolonacetonid oder Cyclophosphamid geschwächtem Immunsystem geprüft werden sollte, zeigte sich, daß weder die einmalige noch die mehrmalige Applikation von reinen, gewaschenen Hefezellen in wäßriger Suspension zu klinisch oder histologisch sichtbaren Hautveränderungen führte. Erst die im Anschluß daran durchgeführte dreimalige Behandlung mit Unguentum emulsificans aquosum verursachte die bereits aus den früheren Versuchen bekannten Erscheinungen einer subakuten Dermatitis (Tab. 7).

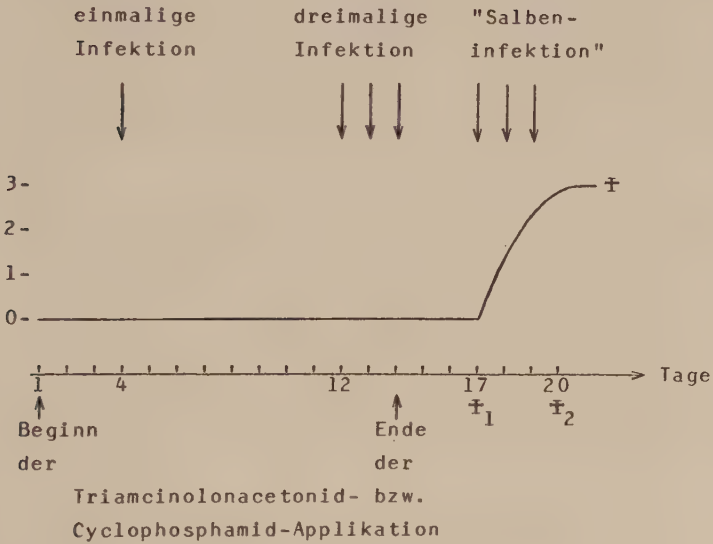
Allerdings traten im Verlauf dieses Versuches erhebliche Nebenwirkungen durch Triamcinolonacetonid und vor allem durch Cyclophosphamid auf. So starben einzelne Tiere unter dem Bild ausgedehnter innerer Blutungen, andere bekamen so massive Infektionen (Urethritis, Cystitis urica, Blepharitis ulcerosa), daß sie bereits vor Abschluß des Versuches getötet werden mußten. Einige Tiere zeigten neurologische Störungen wie Ataxie oder Krämpfe. Bei nahezu allen stellte sich früher oder später eine mangelhafte Körperpflege ein.

Die histologische Untersuchung zeigte wiederum das Bild einer subakuten Dermatitis mit mäßiggradiger Spongiose und Akanthose.

Tabelle 7

Klinischer Verlauf (4. Versuch)

Grad der
Dermatitis



5.5.0 Fünfter Versuch

Bei der Inokulation von Kaninchen mit *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum ovale* in sterilem Olivenöl und anschließendem Anlegen eines Okklusivverbandes zeigte sich bei Abnahme des Okklusivverbandes nach einer Woche bei einzelnen Tieren eine diskrete bräunliche Schuppung (Abb. 4 A-C). Eine Gelbfluoreszenz im Woodlicht war in etwa mit der Anwesenheit lebender *Pityrosporum*-Hefen korreliert, dagegen nicht mit dem Vorliegen oder Fehlen klinischer Erscheinungen (Tab. 8).

Die Nativpräparate waren größtenteils positiv, allerdings ließ sich *Pityrosporum* nur in Hefeform nachweisen. Myzelbildung wurde nicht beobachtet. Kontrollkulturen waren bei allen mit lebendem Pilz behandelten Tieren positiv, bei den anderen negativ (Tab. 8).

Die histologischen Kontrollen zeigten wie bei den Meerschweinchen auch die Zeichen einer mäßigen Entzündung (Abb. 4 D-F).

Bei den nach drei Wochen wiederholten klinischen Kontrollen ließen sich keine entzündlichen Hautveränderungen mehr nachweisen, und sämtliche mykologischen Kontrollen waren negativ.

Tabelle 8

Klinische und mykologische Befunde nach 7 Tagen
(5. Versuch)

Tier	Pilz	Klin. Läsionen	Wood- licht	Nativ- präparat	Kontroll- kultur
1	re P.orbiculare	+	+	+	+
	li P.ovale	+	+	+	+
2	re P.orbiculare	°/.	°/.	°/.	+
	li P.orbiculare steril	+	+	°/.	°/.
3	re P.ovale	+	°/.	+	+
	li P.ovale steril	+	°/.	+	°/.
4	re P.orbiculare	+	+	+	+
	li P.ovale	++	+	+	+
5	re P.orbiculare steril	°/.	°/.	°/.	°/.
	li P.ovale steril	+	°/.	+	°/.

Bildtafel 4

Experimentelle Pityrosporum-Dermatitis an der Ohrinnenseite des Kaninchens mit z.T. autoklavierten Pityrosporum-Arten in sterilem Olivenöl nach einwöchiger Okklusion (5. Versuch)

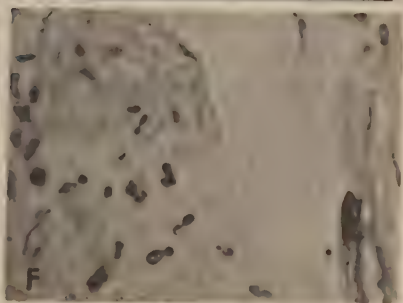
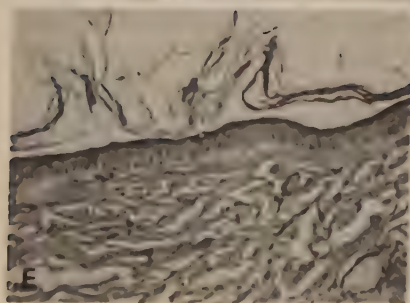
Abb. 4 A: Diskrete bräunliche Schuppung im Bereich der Inokulationsstelle von Pityrosporum orbiculare

Abb. 4 B: Minimalveränderungen nach Applikation von autoklaviertem Pityrosporum orbiculare

Abb. 4 C: Bräunliche Schuppung im Randbereich der Inokulationsstelle (unter dem Heftpflaster)

Abb. 4 D,E Histologische Befunde:
Normalbefunde
(Vergr. 35x)

Abb. 4 F: Nativpräparat:
Mikroskopischer Nachweis von oberflächlich liegenden Pityrosporum-Hefen
(Vergr. 550x)



6.0.0 Diskussion

6.1.0 Einfluß des Trägermediums

Pityrosporum-Arten kommen beim Menschen hauptsächlich in talgreichen Arealen vor. Da sich das Hautmilieu von Meerschweinchen und Kaninchen erheblich von dem des Menschen unterscheidet und da andererseits aber bekannt ist, daß zumindest Pityrosporum orbiculare und Pityrosporum ovale in ihrem Wachstum fettabhängig sind, bietet sich die Möglichkeit an, bei einer experimentellen Infektion dieser Tiere mit Pityrosporum-Arten den zu untersuchenden Pilz zusammen mit einer fetthaltigen Substanz zu applizieren oder in ein fetthaltiges Trägermedium zu inkorporieren. Ein derartiges Trägermedium muß dabei aber nicht nur die Voraussetzung erfüllen, fetthaltig zu sein, sondern auch diejenige, selbst möglichst neutral zu sein, das heißt keinen Reiz für die Haut darzustellen, der zu entzündlichen oder irritativen Hauterscheinungen führt.

Unsere Ergebnisse weisen überwiegend daraufhin, daß bei den von uns verwendeten Substanzen diese zweite Voraussetzung nicht erfüllt war und die beobachteten Erscheinungen zumindest auch durch eine irritative Komponente von Seiten des Trägermediums verursacht waren. Sowohl bei den Versuchen mit intraindividueller Kontrolle wie auch bei denen mit interindividueller Kontrolle waren höchstens geringfügige Unterschiede zu sehen zwischen Tieren, die mit Pityrosporum behandelt wurden und solchen, denen nur die Trägersubstanz appliziert wurde. Alle zeigten in etwa den gleichen Ablauf der

klinischen Erscheinungen und bei allen waren ähnliche histologische Befunde zu beobachten.

Bei keinem der Versuche ließ sich eine ursächliche Beteiligung der Pityrosporum-Hefen an den aufgetretenen klinischen Läsionen beweisen. Wo Pityrosporum-Hefen appliziert worden waren, ließen sie sich in Kontrollkulturen wieder rückzüchten, autoklavierte Pityrosporum-Arten ließen sich im Nativpräparat nachweisen; bei Tieren, denen nur die Trägersubstanz appliziert worden war, ließen sich (außer im ersten Versuch, s.u.) keine Pityrosporum-Hefen nachweisen trotz deutlich vorhandener klinischer Erscheinungen. Diese Konstellation legt den Verdacht nahe, daß es sich in allen Fällen gleichermaßen um eine irritative Dermatitis gehandelt hat.

Der Verdacht, daß an der Auslösung dieser irritativen Dermatitis die Trägersubstanzen zumindest mitbeteiligt waren, wird vor allem durch die Ergebnisse des vierten Versuches unterstützt. Die Infektion mit reinem Pilz führte bei keinem der Tiere trotz der bestehenden massiven Immunschwächung zu irgendwelchen klinischen Hautveränderungen, wohingegen bereits nach einmaliger Applikation von Unguentum emulsificans aquosum die Zeichen einer subakuten Dermatitis, wie sie aus den anderen Versuchen bekannt waren, auftraten.

Drouhet et al. (1977,1980) haben als bislang einzige Untersucherguppe neben Troller (1971) über erfolgreiche experimentelle Dermatitis bei Meerschweinchen infolge kutaner Applikation von Pityrosporum-Hefen berichtet. Zu ihren Untersuchungen verwandten sie als Trägersubstanz die Salbengrundlage der Epi-Pevaryl^(R)-Creme, die sie als "Creme mit großem Eindringvermögen" beschreiben.

Außerdem führten sie ihre Untersuchungen mit intraindividueller Halbseitenkontrolle (Pilz in Trägersubstanz/ Trägersubstanz allein) durch und beobachteten nur auf der mit Pilz infizierten Seite klinische Erscheinungen, nicht auf der Kontrollseite. Unser in den wesentlichen Punkten mit diesem Versuchsansatz übereinstimmender aber mit anderen Trägersubstanzen (Nerisona^(R)-Creme und Unguentum emulsificans aquosum) durchgeführter erster Versuch führte dagegen zu anderen Ergebnissen. Wir konnten keine Unterschiede in den klinischen Erscheinungen der beiden Seiten feststellen. Zudem ließen sich bei mykologischen Kontrollen auch auf der Kontrollseite *Pityrosporum*-Spezies nachweisen, was wohl durch eine Verschleppung des einseitig applizierten Pilzes auf die andere Seite durch die Tiere selbst verursacht worden war. Ungeachtet, daß dieses Modell dadurch zu einer Kontrolle kaum geeignet ist, beweisen die Ergebnisse aber auch nicht die ursächliche Beteiligung von *Pityrosporum* an den klinischen Läsionen. Dagegen sprechen für einen kausalen Zusammenhang zwischen irritativer Dermatitis und der von Drouhet et al. benutzten "Salbengrundlage" die Ergebnisse unseres dritten Versuchs. Bei der interindividuellen Kontrolle zeigten die nur mit der "Salbengrundlage" behandelten Tiere absolut gleichartige Läsionen wie diejenigen, bei denen in die "Salbengrundlage" *Pityrosporum orbiculare* in lebendem oder autoklaviertem Zustand inkorporiert worden war. Das entspricht auch den Beobachtungen des Herstellers der "Salbengrundlage", wie aus Kontrollen zur klinischen Prüfung des entsprechenden Lokalantimykotikums ersichtlich ist (Cilag: Econazol).

Faergemann et al. (1979,1981) verwendeten bei ihren Untersuchungen an Kaninchen steriles Olivenöl als

Trägersubstanz bei der Applikation von *Pityrosporum*-Hefen. Diese Wahl begründeten sie mit der Meinung, das Olivenöl würde die Hefe-Myzel-Konversion, die ja als Voraussetzung für eine pathogenetische Wirksamkeit der *Pityrosporum*-Spezies gilt (Noble und Sommerville 1974), fördern. Eine solche Konversion fand bei unserem Versuch (5. Versuch) nicht statt; es konnte stets nur die Hefeform im Nativpräparat und in den Abrißpräparaten gefunden werden, Myzelbildung war offensichtlich nicht erfolgt. Andererseits muß man auch hier eine irritative Komponente der Trägersubstanz annehmen, da sich die klinischen Erscheinungen bei den mit autoklavierten Hefen durchgeführten Kontrollen nicht von denjenigen unterschieden, bei denen lebende *Pityrosporum*-Hefen dem Olivenöl zugesetzt waren.

Auch bei der einzigen in der Literatur beschriebenen erfolgreichen Infektion neben den Arbeiten von Drouhet et al. (1977, 1980) von Meerschweinchen mit *Pityrosporum* muß man eine irritative Beteiligung der verwendeten Trägersubstanz vermuten. Troller (1971) applizierte auf die rasierte Haut von Meerschweinchen *Pityrosporum ovale*, in ein synthetisches Medium inkorporiert, das in der Zusammensetzung der Fette dem menschlichen Talg ähnlich war. Allerdings traten bei Kontrollversuchen unter Zusatz von freien Fettsäuren zum künstlichen Talg die gleichen klinischen Erscheinungsbilder auf. Man kann vermuten, daß die *Pityrosporum*-Hefen aus dem künstlichen Talg Fette verstoffwechseln und Fettsäuren freisetzen, die primär irritativ-toxisch wirken (Leyden et al. 1976). Dieses Modell würde dafür sprechen, daß für das Angehen einer Infektion nicht die Anwesenheit von *Pityrosporum*-Spezies allein von

Bedeutung ist, sondern die Verstoffwechselung von natürlicherweise vorkommenden Fetten durch Pityrosporum, wobei die Fettsäuren entstehen würden, die dann ihrerseits zur Dermatitis führen.

6.2.0 Einfluß des Infektionsmodus

Infektionen durch *Pityrosporum*-Spezies kommen beim Menschen meist nur bei Vorliegen gewisser prädisponierender Faktoren vor. Dazu zählen Unterernährung, schwere Erkrankungen und ein erhöhter Plasma-Cortisolspiegel (Burke 1961), aber auch Änderungen des Hautmilieus (Gloor et al. 1975, Burke 1962, Parisi 1977) und ein warmes, feuchtes Klima (Roberts 1969, Parisi 1977). In der Absicht, das Hautmilieu und das "Klimaklima" des infizierten Areals zu beeinflussen, erprobten wir die Wirkung von Okklusivverbänden. King et al. (1978) haben die Erhöhung von Temperatur, Feuchtigkeit und CO_2 -Spannung unter Okklusion beschrieben, alles Faktoren, die für das Angehen einer Infektion mit *Pityrosporum*-Hefen ideal sein müßten. Faergemann et al. (1979, 1981) berichten über experimentelle Infektionen mit *Pityrosporum*-Spezies an Kaninchen und Menschen, die nur bei Anlegen eines Okklusivverbandes zum Erfolg führten und nie ohne Okklusion.

Unsere eigenen Untersuchungen an Kaninchen, deren Ohrinnenseiten mit *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum ovale* in Olivenöl infiziert und eine Woche unter Okklusion gehalten wurden, lassen derartig eindeutige Schlüsse nicht zu. Die klinischen Erscheinungen waren - entsprechend den ohne Okklusion an Meerschweinchen durchgeführten Versuchen - spärlich, wenn sich auch vereinzelt eine diskrete bräunliche Schuppung zeigte, die eventuell an einen Minimalbefund bei *Pityriasis versicolor* erinnerte. Auch histologisch fanden sich keine Hinweise für eine intensivere Dermatitis als bei den Versuchen ohne Okklusion. Zudem ließen sich die bei mykologischen Kontrollen gefundenen *Pityrosporum*-

Spezies ausschließlich in Hefeform nachweisen. Das veränderte Hautmilieu hatte sie offensichtlich nicht zur Myzelbildung und damit zum Übergang aus der saprophytären in die parasitäre Phase anregen können.

6.3.0 Infektionskonditionierung beim Tier

6.3.1 Zur Problematik des Tiermodells

Infektionen beim Menschen können grundsätzlich akut oder chronisch verlaufen, wobei noch keine letzte Klärung der Frage erfolgt ist, warum ein und derselbe Krankheitserreger bei zwei verschiedenen Individuen zu unterschiedlichen Verläufen führt. Diskutiert wird eine Schwäche oder ein Defekt der zellvermittelten Immunität, also der T-Lymphozyten, als Voraussetzung für chronische Hautinfektionen. Da eine solche Reaktionslage außer bei einigen Hunden an Tieren im allgemeinen nicht beobachtet wird, würde das die Schwierigkeit erklären, ein Tiermodell zur Erzeugung einer Trichophytie zu erstellen. Meerschweinchen wären dann sicher nicht besonders geeignet, da bei ihnen eine sehr gute T-Zell-Abwehr bekannt ist. Als von vornherein geeigneter müßten nach obiger Theorie Kaninchen gelten, die zwar in hohem Maß Antikörper bilden, aber eine relativ schwache zellvermittelte Abwehr besitzen (Maibach 1975).

Ein weiterer Faktor, der Tiermodelle zum Vergleich mit dem Menschen schwierig gestaltet, ist die Tatsache, daß Versuchstiere immer aus Gruppen stammen, in denen letztlich Inzucht betrieben wird. Daher sind sie sich genetisch weit ähnlicher als eine beliebige Gruppe Menschen, was die Variationsbreite der Reaktionsmöglichkeiten erheblich einschränkt und zwangsläufig nur einen Ausschnitt aus dem eigentlich möglichen Spektrum zuläßt.

6.3.2 Modelle zur Schwächung des Immunsystems

Erkrankungen des Menschen durch *Pityrosporum*-Spezies sind ausschließlich chronische Krankheiten. Durch die vom Menschen abweichende Immunitätslage der allgemein üblichen Versuchstiere Meerschweinchen gelangen bisher zwar in einigen in der Literatur beschriebenen Fällen die Erzeugung einer akuten Dermatitis (ob durch die *Pityrosporum*-Spezies selbst oder andere Ursachen ausgelöst, sei dahingestellt), die aber gewöhnlich innerhalb weniger Tage spontan abheilte. Um ein auf den Menschen übertragbares Tiermodell zu erhalten, muß also nach einer Möglichkeit zur Erzeugung eines chronischen Verlaufs gesucht werden.

Millberger (1978) benutzte hierzu das Zytostatikum Cyclophosphamid (Endoxan^(R)). Cyclophosphamid gehört zur Gruppe der alkylierenden Zytostatika und wirkt durch die Alkylierung von Amino-, Sulfhydryl-, Carboxyl- und Phosphatgruppen der DNA. Cyclophosphamid selbst ist unwirksam, erst der in der Leber entstandene Metabolit stört den Aufbau der DNA und damit die Zellproliferation. Besonders gehemmt ist dabei die Bildung humoraler Antikörper und die Bildung von T-Zellen, die für die zelluläre Immunität verantwortlich sind, die bei Trichophytien eine maßgebliche Rolle spielt (Millberger 1978). Diese Wirkung ist beim Einsatz zur Erzeugung einer chronischen Trichophytie beim Meerschweinchen erwünscht. Nicht erwünscht sind andere Wirkungen, die auch beim Menschen als Nebenwirkungen beobachtet werden, bei unserem Versuch aber ziemlich im Vordergrund standen: eine Knochenmarksdepression mit vor allem Abfall der Thrombozyten, so daß einige Tiere bereits vor Versuchsende unter dem Bild ausge-

dehnter innerer Blutungen starben; durch die massive Immunsuppression aufgetretene Infektionen wie die speziell bei Anwendung von Cyclophosphamid oft beobachtete Cystitis urica, ferner Urethritis und Blepharitis ulcerosa; neurologische Störungen wie Ataxie und Krämpfe. Obwohl die Tiere also offensichtlich auf Cyclophosphamid ansprachen, blieb die eigentlich gewünschte Wirkung, nämlich die Hemmung der Bildung von T-Zellen und damit eine Förderung der Entstehung einer chronischen Trichophytie, aus. Millberger war bei seinem Versuch mit diesem Modell erfolgreich, allerdings benutzte er nicht *Pityrosporum*-Arten, sondern *Trichophyton mentagrophytes* zur Infektion der Tiere. Nach unserer Erfahrung genügen aber schon andere, durchaus unspezifische Milieuänderungen der Meerschweinchenhaut - wie in unserem ersten Versuch beschrieben -, um saprophytär vorhandenen *Trichophyton mentagrophytes* zu überwucherndem Wachstum anzuregen. Ob Millbergers Ergebnisse durch die Verwendung von Cyclophosphamid oder des offensichtlich virulenteren Pilzes *Trichophyton mentagrophytes* zu begründen sind, muß offenbleiben; nach unserer Erfahrung ist Cyclophosphamid zur Erzeugung einer chronischen Dermatitis zumindest durch *Pityrosporum*-Spezies nicht geeignet.

Den gleichen Einwand, nämlich daß der sowieso beim Meerschweinchen höchst virulent wirkende Pilz *Trichophyton mentagrophytes* benutzt wurde, kann man auch gegen das andere Modell anführen, das zur Erzeugung einer chronischen Trichophytie beim Meerschweinchen entwickelt wurde. Goss et al. (1963) benutzten Cortison, Hydrocortison, Prednisolon, Dexamethason und Triamcinolonacetonid in unterschiedlichen Dosierungen, wobei sie nur bei Dexamethason und vor allem bei Triamcinolon-

acetonid eine Wirksamkeit im Sinne eines längeren Bestehens und einer größeren Ausbreitung der durch *Trichophyton mentagrophytes* bzw. *Microsporon canis* hervorgerufenen klinischen Läsionen beobachten konnten. Alle diese Substanzen sind Glucocorticoide, deren Einsatz an dieser Stelle dadurch begründet ist, daß sie einen Abfall der Lymphozyten hervorrufen, Entzündungsvorgänge in mehreren Phasen hemmen (Hemmung der Exsudation, Stabilisierung der Lysosomenmembran, Stabilisierung der Plasmamembranen, Hemmung der Fibroblastenproliferation) und allergisch-hyperergische Vorgänge verhindern. All das müßte bei richtiger Dosierung der Substanzen dazu geeignet sein, die Abläufe einer akuten Dermatitis zu supprimieren und in einen chronischen Verlauf zu überführen.

Bei unseren Versuchen, zu denen wir Triamcinolonacetonid in der von Goss als besonders günstig beschriebenen Dosierung verwendeten, konnten wir weder eine Chronifizierung noch eine größere Ausbreitung von *Pityrosporum*-Infektionen erzeugen, wobei wiederum die Frage offenbleibt, ob das Modell der Immunschwächung durch Triamcinolonacetonid insuffizient ist, oder ob sich mit *Pityrosporum*-Hefen keine chronischen Erscheinungen beim Meerschweinchen erzeugen lassen.

6.4.0 Zum Problem der Identität von Pityrosporum orbiculare und Pityrosporum ovale

Einige Untersucher, die tierexperimentelle Untersuchungen mit verschiedenen Pityrosporum-Spezies durchgeführt haben, sind der Meinung, da die klinischen Erscheinungen, die sie beobachten konnten, unabhängig von der verwendeten Pityrosporum-Art immer gleich aussahen, müßten Pityrosporum orbiculare und Pityrosporum ovale doch identisch sein (Drouhet et al. 1977, Faergemann et al. 1979, 1981).

Unseres Erachtens ist diese Schlußfolgerung nicht möglich. Die klinisch zu beobachtenden Läsionen sind zwar sehr ähnlich, aber es sind durchwegs die unspezifischen Effekte einer irritativen Dermatitis ohne pathognomonische Kennzeichen für ein bestimmtes Krankheitsbild. Entsprechend zeigen auch die histologischen Befunde stets nur die Zeichen einer subakuten Dermatitis, wobei zwar Pityrosporum-Hefen anwesend sind, diese aber nur oberflächlich im Stratum corneum und im oberen Teil der Haarfollikel zu finden sind und keinerlei Anzeichen für Aktivität oder Myzelbildung aufweisen. Aufgrund dieser Kriterien ist also sicherlich eine Unterscheidung von vornherein nicht möglich; sie berechtigen folglich aber auch nicht zu dem umgekehrten Schluß. Für die Klärung dieser Frage müssen wohl andere Methoden herangezogen werden.

6.5.0 Problematik der Erstellung eines Therapiemodells

Mit ein Ziel dieser Untersuchungen wäre es gewesen, durch die Erzeugung einer chronischen Dermatitis durch Pityrosporum-Hefen beim Tier ein Modell zu gewinnen, das zur Prüfung von künftig beim Menschen einzusetzenden Mitteln zur Behandlung der Pityriasis versicolor oder der Pityriasis simplex capillitiis geeignet wäre. Diesen Versuch muß man als mißglückt betrachten. Es ist nicht nur nicht gelungen, die klinischen Erscheinungen in die Richtung eines chronischen Verlaufs zu beeinflussen, sondern es steht auch nach wie vor der Beweis aus, daß es überhaupt die aufgebrachten Pityrosporum-Hefen waren, die zu den klinischen Läsionen geführt haben und nicht die verwendeten Trägermedien oder andere irritative Noxen.

Dessenungeachtet erprobten Drouhet et al. (1977) bei ihren Untersuchungen, bei denen sie die von ihnen beobachteten klinischen Erscheinungen bei Meerschweinchen kausal auf die experimentelle Infektion mit Pityrosporum-Hefen zurückgeführt hatten, verschiedene Antimykotika wie Amphotericin B und Econazol in Form von Lösungen, Lotionen und Sprays. Sie berichteten über das gute Ansprechen auf diese Substanzen und den Rückgang der Läsionen innerhalb weniger Tage. Wenn man bedenkt, daß bei unseren Versuchen sich teilweise bereits während der laufenden Infektionen die beobachteten Erscheinungen zurückbildeten, kann man diesen "Therapie-Erfolg" kaum den benutzten Antimykotika zuschreiben, sondern eher der enormen Selbstheilungstendenz der Meerschweinchen. Bestenfalls kann man eine zusätzliche Beschleunigung dieser Rückbildungsvorgänge

annehmen, die aber nicht unbedingt durch die Wirkung der Antimykotika zustande gekommen sein muß, sondern ebenso gut auf einem Verdünnungs- oder Abwascheffekt gegenüber der ursprünglich irritierenden Substanz beruhen könnte.

7.0.0 Zusammenfassung

An Kaninchen und Meerschweinchen wurde experimentell die Virulenz aller drei *Pityrosporum*-Arten überprüft. Zur experimentellen Infektion wurden die gewaschenen, teilweise autoklavierten Hefen in verschiedene fett-haltige Trägersubstanzen wie Salbengrundlagen oder Olivenöl inkorporiert oder in Form einer wäßrigen Suspension appliziert. Das Verhalten der Trägermedien ohne Pilz wurde entweder in intraindividueller Halbseitenkontrolle oder durch interindividuelle Kontrollgruppen geprüft. Teilweise wurden zum Zweck der Milieuänderung im infizierten Hautareal Okklusivverbände angelegt. Die Infektion erfolgte je nach Versuchsziel täglich über unterschiedlich lange Zeiträume oder einmalig vor Anlegen eines Okklusivverbandes. Zusätzlich wurde erprobt, ob sich das Auftreten klinischer Erscheinungen durch eine Schwächung der Immunabwehr der Tiere - durch das Corticosteroid Triamcinolonacetonid oder das Zytostatikum Cyclophosphamid - konditionieren läßt. Die klinischen Kontrollen erfolgten täglich; mykologische Kontrollen wurden vor Beginn der Versuche sowie in regelmäßigen Abständen während der Versuche durchgeführt. Auf dem Höhepunkt der klinisch beobachtbaren Erscheinungen und nach Abschluß der Versuche wurde Gewebematerial zur histologischen Kontrolle entnommen.

Bei allen Tieren ließ sich - unabhängig, ob sie mit lebendem oder autoklaviertem Pilz infiziert worden waren oder ob ihnen nur das Trägermedium appliziert worden war - eine mäßiggradige Dermatitis beobachten, die nach einigen Tagen auch unter Fortsetzung der

Infektion spontan wieder abklang. Die Schwächung der Immunabwehr führte zum Auftreten einer Reihe von Nebenwirkungen, jedoch zu keiner klinisch beobachtbaren Verbesserung des Ansprechens der Tiere auf die Infektion mit *Pityrosporum*-Hefen. Die Methode des Okklusivverbandes führte zu keiner nennenswerten Beeinflussung der Virulenz der *Pityrosporum*-Hefen.

Die beobachteten Hautveränderungen müssen als irritative Dermatitis auf einen unspezifischen Reiz gedeutet werden und können nicht als Modell einer tierexperimentellen Infektion durch *Pityrosporum*-Hefen angesehen werden.

8.0.0 Literaturverzeichnis

Acton HW, Panja G (1927) Seborrhoeic dermatitis or pityriasis capitis: A lesion caused by the Malassezia ovale. Indian Med Gaz 62: 603-614. Zit.: Zbl Haut Geschl Kr 26: 806-808 (1928)

Alexander S (1967) Loss of hair and dandruff. Brit J Derm 79: 549-553

Avram A (1977) Le pityriasis versicolor. Cilag-Chimie France, Paris

Baxter DL: Tinea versicolor. In: Superficial and deep mycotic infections. Derm Vol I, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, 1975

Baxter M, Lawler DC (1972) The incidence and microbiology of otitis externa of dogs and cats in New Zealand. New Zealand Vet J 20: 29-32

Bojanovsky A, Bohnert E, Jung EG (1979) Pityrosporum orbiculare: Erreger verschiedener klinischer Bilder und Modell einer Depigmentierungsart. akt dermatol 5: 19-25, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Bojanovsky A, Lischka G (1977) Pityrosporum orbiculare bei akneiformen Eruptionen. Hautarzt 28: 409-411

Braun-Falco O, Heilgemeir GP (1978) Zur Kopfschuppung (Pityriasis simplex capillitii). Hautarzt 29: 245-250

Burke RC (1961) *Tinea versicolor*: Susceptibility factors and experimental infection in human beings. *J Invest Derm* 36: 389-402

Burke RC (1962/63) Investigations in *tinea versicolor*: Lipid and amino acid studies. *Yale J Biol Med* 35: 206-221

Caprilli F, Mercantini R: Aspects cliniques et épidémiologiques du pityriasis versicolor. Vortr.: Table ronde sur "Les Divers Aspects du Pityriasis versicolor", Centro Minerva Medica, Rom, 15.11.1976

Catterall MD (1980) *Tinea versicolor*. A reappraisal. *Int J Derm* 19: 84-85

Chetty GN, Kamalam A, Thambiah AS (1979) Pityriasis versicolor - a study of 200 cases in a tropical skin clinic. *Mykosen* 22: 234-246

Domp Martin D, Drouhet E (1977) Folliculites à *Pityrosporum ovale*. Action de l'éconazole. *Bull Soc Franc Mycol Med* 6: 15-20

Dorn M (1977) Zur Ätiologie der Pityriasis versicolor. *Hautarzt* 28, Suppl. 2: 178-179

Dorn M, Roehnert K (1977) Dimorphism of *Pityrosporum orbiculare* in a defined culture medium. *J Invest Derm* 69: 244-248

Dorn M, Roehnert K (1978) Scanning electron microscopy of *Pityrosporum furfur*. *Mykosen*, Suppl. 1: 141-145

Drouhet E, Dompmartin D, Papachristou-Moraiti A (1977) Obtention chez le cobaye d'une dermatite à *Pityrosporum ovale* et (ou) *Pityrosporum orbiculare*. Bull Soc Franc Mycol Med 6: 167-171

El-Shamy SID, Rifaie MR, El-Kannishy MH, Abdel-Aziz AM (1977) Study of adrenocortical functions in pityriasis versicolor. Castellania 5: 117-118

Emmons CW, Binford CH, Utz JP: Medical Mycology, S. 156-162, 2. Aufl., Lea & Febiger, Philadelphia, 1970

Emmons CW, Binford CH, Utz JP, Kwon-Chung KJ: Medical Mycology, S. 174-180, 3. Aufl., Lea & Febiger, Philadelphia, 1977

Faergemann J (1979) Tinea versicolor and *Pityrosporum orbiculare*: Mycological investigations, experimental infections, and epidemiological surveys. Acta Dermatovener, Suppl. 86: 1-23

Faergemann J (1979) Experimental tinea versicolor in rabbits and humans with *Pityrosporum orbiculare*. J Invest Derm 72: 326-329

Faergemann J, Bernander S (1979) Tinea versicolor and *Pityrosporum orbiculare*: A mycological investigation. Sabouraudia 17: 171-179

Faergemann J, Bernander S (1979) The activity in vitro of five different antimycotics against *Pityrosporum orbiculare*. Acta Dermatovener 59: 521-524

Faergemann J, Fredriksson T (1981) Experimental infections in rabbits und humans with *Pityrosporum orbiculare* and *Pityrosporum ovale*. J Invest Derm 77: 314-318

Gentles JC, LaTouche C: The genus *Pityrosporum*. In: The Yeasts I: Yeasts as human and animal pathogens, 1969

Gloor M, Kämpel D, Friedrich HC (1975) Predisposing factors on the surface of the skin in persons with pityriasis versicolor. Arch Derm Res 254: 281-286

Gordon MA (1951) Lipophilic yeastlike organisms associated with tinea versicolor. J Invest Derm 17: 267-272

Gordon MA (1951) The lipophilic mycoflora of the skin. In vitro culture of *Pityrosporum orbiculare* n. sp. Mycologia 43: 524-535

Gordon MA (1979) *Malassezia* (*Pityrosporum*) *pachydermatis* (Weidman) Dodge 1935. Sabouraudia 17: 305-309

Gordon RE (1978) A species definition. Int J Syst Bacteriol 28: 605-607

Goss WA, Actor P, Jambor WP, Pagano JF (1963) The *Trichophyton mentagrophytes* and *Microsporum canis* infection of the guinea pig. I. The development of a chronic infection. J Invest Derm 40: 299-304

Gosse RM, Vanderwyck RW (1969) The relationship of a nystatin-resistant strain of *Pityrosporum ovale* to dandruff. J Soc Cosm Chem 20: 603-613

Heid E, Grosshans E, Provenchar D, Basset M (1978) Folliculites pityrosporiques. Ann Derm Vener (Paris) 105: 133-138

Jones HE, Animal models of human dermatophyte infection. In: Animal Models in Dermatology (Hrsg.: H. Maibach), S. 168-175. Churchill Livingstone: Edinburgh, London, New York, 1975

Jung EG, Bohnert E (1976) Mechanism of depigmentation in pityriasis versicolor alba (Pva). Arch Derm Res 256: 333-334

Karaoui R, Bou-Resli M, Al-Zaid NS, Mousa A, Selim M (1980) Clinical and epidemiological studies of tinea versicolor in Kuwait. Mykosen 23: 351-367

Keddie FM: Tinea versicolor: The electron microscopic morphology of the genera *Malassezia* and *Pityrosporum*. In: Proc. XIII. Intern. Congr. Dermatol. 31.7.-5.8.67, München. (Hrsg.: W. Jadassohn, C.G. Schirren), Bd. 2, S. 867-869. Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York, 1968

Keddie FM, Barajas L (1972) Quantitative ultrastructural variations between *Pityrosporum ovale* and *Pityrosporum orbiculare* based on serial section electron microscopy. Int J Derm 11: 40-48

Keddie FM, Shadomy S (1963) Etiological significance of *Pityrosporum orbiculare* in tinea versicolor. Sabouraudia 3: 21-25

Keddie FM, Shadomy S, Barfatani M (1963) Intrafollicular tinea versicolor demonstrated on monomer plastic strips. J Invest Derm 41: 103-106

Keining, Braun-Falco: Dermatologie und Venerologie,
S. 236-239, 2. Aufl., München, 1969

King RD, Cunico RL, Maibach HI, Greenberg JH, West ML,
Jepps JC (1978) The effect of occlusion on carbon
dioxide emission from human skin. Acta Dermatovener
58: 135-138

Kistiakovsky EV (1927) Pityriasis versicolor and ultra-
violet rays. Arch Derm Syph 15: 685-689

Koch H: Leitfaden der medizinischen Mykologie, 2. Aufl.,
Gustav Fischer Verl. Stuttgart, New York, 1977

Kreger-Van Rij NJW, Veenhuis M (1970) An electron
microscope study of the yeast *Pityrosporum ovale*. Arch
Mikrobiol 71: 123-131

Lejeune AO (1951) Contribution à l'étude du pityriasis
versicolor au Congo Belge. Ann Soc Belge Med Trop 31:
235-250

Leyden JJ, McGinley KJ, Kligman AM (1976) Role of micro-
organisms in dandruff. Arch Derm 112: 333-338

Martin-Scott I (1952) The *Pityrosporum ovale*. Brit J
Derm 64: 257-273

McAleer R (1980) Pityriasis versicolor. Aust J Derm 21:
42-46

McGinley KJ, Lantis LR, Marples RR (1970) Microbiology
of tinea versicolor. Arch Derm 102: 168-171

McGinley KJ, Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM (1975) Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis. J Invest Derm 64: 401-405

Meinhof W, Braun-Falco O (1967) Über die Bedeutung von Pityrosporum-Arten an der Haut und ihre chemotherapeutische Beeinflussung. 5. Intern. Congr. Chemotherapie, 26.6.-1.7.1967 Wien

Meinhof W, Braun-Falco O (1967) Über lipotrophe Hefen auf der menschlichen Haut und deren Bedarf an bestimmten Fettsäuren. Fette, Seifen, Anstrichmittel 69: 861-864

Meyer WF (1974) Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen der Fortpflanzungsformen von Malassezia furfur. In: Rasterelektronenmikroskopie, S. 86-90. Pressedienst Wissenschaft der Freien Universität Berlin, Berlin 1974

Michalowski R, Rodziewicz H (1963) Pityriasis versicolor in children. Brit J Derm 75: 397-400

Millberger HJTh, Gillert KE (1979) Versuche zur Erzeugung einer chronischen Trichophytie bei kleinen Versuchstieren für die Prüfung von Antimykotika. III. Mitt.: Die Wirkung von Cyclophosphamid auf die experimentelle Meerschweinchen-Trichophytie. Arzneim.-Forsch. 29: 308-311

Nasemann Th, Sauerbrey W: Lehrbuch der Hautkrankheiten und venerischen Infektionen, S. 75 ff., 2. Aufl., Springer Verl., Berlin, Heidelberg, New York, 1977

N.N.: Econazol. Clinical and preclinical data. Scientific Synopsis, S. 64. Cilag-Chemie: Schaffhausen 1979

Noble WC, Sommerville DA: Microbiology of Human Skin, S. 206-224. W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1974

Noble WC, Midgley G (1978) Scalp carriage of *Pityrosporum* species: The effect of physiological maturity, sex and race. *Sabouraudia* 16: 229-232

Parisis N, Stratigos J, Marcelou-Kinti U, Capetanakis J (1977) *Pityriasis versicolor* in Griechenland und ihre Prädispositionsfaktoren. *Hautarzt* 28: 589-592

Plewig G, Diebel G (1974) *Pityriasis versicolor*. *Kosmetologie* 3: 100-104

Potter BS, Burgoon CF, Johnson WC (1973) *Pityrosporum folliculitis*. Report of seven cases and a review of the *Pityrosporum* organism relative to skin disease. *Arch Derm* 107: 388-391

Randjandiche M (1976) Polymorphisme de *Pityrosporum ovale* (Bizzozero) Castellani & Chalmers in vivo et in vitro. *Bull Soc Franc Mycol Med* 5: 79-83

Randjandiche M (1977) La croissance de diverses formes de *Pityrosporum ovale* en présence d'acide oléique ou d'huile d'olive. *Bull Soc Franc Mycol Med* 6: 21-24

Ray TL, Wuepper KD (1978) Experimental cutaneous candidiasis in rodents. II. Role of the Stratum corneum barrier and serum complement as a mediator of a protective inflammatory response. *Arch Derm* 114: 539-543

Rieth H: Mykologie im Labor, 2. Aufl., Biotest-Serum-Institut, Frankfurt a.M., 1977

Roberts SOB (1969) *Pityrosporum orbiculare*: Incidence and distribution on clinically normal skin. *Brit J Derm* 81: 264-269

Roberts SOB (1969) *Pityriasis versicolor*: A clinical and mycological investigation. *Brit J Derm* 81: 315-326

Roberts SOB: Fungi and the skin. In: *An Introduction to the Biology of the Skin* (Hrsg.: R.H. Champion, T. Gillman, A.J. Rook, R.T. Sims), S. 206-221. Blackwell Scientific Publ., Oxford, Edinburgh, 1970

Roberts SOB, MacKenzie DWR: Mycology. In: *Textbook of Dermatology* (Hrsg.: A. Rook, D.S. Wilkonson, F.J.G. Ebling), S. 767-868, 3. Aufl., Blackwell Scientific Publ., Oxford, Edinburgh, London, Melbourne, 1979

Rocha GL, Silva C, Lima AO, Goto M (1952) Experimental studies on *Pityrosporum ovale*: Its pathogenicity and antigenicity capacity. *J Invest Derm* 19: 289-292

Roia FC jr, VanderWyk RW, Beal JA (1963) The human scalp as a habitat for yeasts. *J Soc Cosm Chem* 14: 81-88

Sabouraud R: *Maladie du Cuir Chevelu. II. Les Maladies Desquamatives*, S. 646-689. Masson, Paris, 1904

Salkin IF, Gordon MA (1977) Polymorphism of *Malassezia furfur*. *Canad J Microbiol* 23: 471-475

Salkin IF, Gordon MA, Stone WB (1978) *Pityrosporum pachydermatis* in a black bear (*Urs americanus*).
Sabouraudia 16: 35-38

Seidel R, Kaben U, Heise H (1974) Kulturelle Untersuchungen und Resistenzbestimmungen bei *Pityriasis versicolor*. *Derm Wschr* 160: 483-491

Slooff WCh: Genus *Pityrosporum* Sabouraud. In: *The Yeast - A Taxonomic Study* (Hrsg.: J. Lodder), S. 1167-1168, 2. Aufl., North-Holland Publ., Amsterdam, London, 1971

Spoor HJ, Traub EF, Bell M (1954) *Pityrosporum ovale* types cultured from normal and seborrheic subjects.
Arch Derm 69: 323-330

Stefanovic M, Stevanovic M, Medecijan M (1976) Die Verbreitung der *Pityriasis versicolor* bei der Sportjugend. *Castellania* 4: 29-31

Sternberg TH, Keddle FM (1961) Immunofluorescence studies in *tinea versicolor*. *Arch Derm* 84: 999-1003

Tanaka M, Imamura S (1979) Immunological studies on *Pityrosporum* genus and *Malassezia furfur*. *J Invest Derm* 73: 321-324

Temime P, Kopp F, Bonerandi JJ: The tenacity and tendency to recurrence of *pityriasis versicolor*. In: *Proc. XIV. Intern. Congr. Dermatol.* (Hrsg.: F. Flarer, F. Serri, D.W.K. Cotton), S. 750. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1974

Troller JA (1971) Model system for the investigation of dandruff. J Soc Cosm Chem 22: 167-198

Turss U (1967) Untersuchungen über den Lipoidbedarf der Gattung Pityrosporum und ihre Beeinflußbarkeit durch Antimykotika. Inaugural-Dissertation, Marburg

Vanbreuseghem R, De Tiege R (1952) Contribution à l'étude du pityriasis versicolor et de Pityrosporum ovale. Ann Soc Belge Med Trop 32: 521-528

Weary PE, Graham CF (1966) A simple medium for continuous subculture of Pityrosporum orbiculare. J Invest Derm 47: 55-57

Wolff HH, Plewig G (1976) Ultrastruktur der Mikroflora in Follikeln und Komedonen. Hautarzt 27: 432-440

Wyre HW, Johnson WT (1981) Neonatal pityriasis versicolor. Arch Derm 117: 752-753

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco danke
ich für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. med.
M. Dorn für die großzügige Hilfe und Beratung bei
der Anfertigung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern im Tier-
stall und den Assistentinnen im Mykologischen Labor
der Dermatologischen Klinik für die freundliche Unter-
stützung bedanken.

Lebenslauf

Am 8. April 1956 wurde ich, Ulrike Charlotte Sibylle Schwab, als erstes Kind meiner Eltern Ditmar Schwab, ltd. Ministerialrat, z.Zt. Verwaltungsdirektor der Bayerischen Staatsoper München, und Dr. Sigrid Schwab, geb. Brandt, Richterin am Landgericht München, in München geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Volksschule an der Stuntzstraße in München. Im Herbst 1966 trat ich in das Neusprachliche Gymnasium Max-Josef-Stift in München ein, wo ich 1975 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1975/76 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und bestand hier 1977 die Ärztliche Vorprüfung, 1978 den ersten Teil, 1980 den zweiten Teil und 1981 den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung. Am 5. November 1981 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit 1. Januar 1982 bin ich als Assistenzärztin an der Dermatologischen Klinik der Universität München tätig.

